

ANWENDUNG VON
MANNITOL BEI
CEREBRALER ISCHÄMIE

ROLF PATZER

1985

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0056

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

ANWENDUNG VON MANNITOL
BEI CEREBRALER ISCHÄMIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Rolf Patzer

aus

München

1983

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. SCHRADER

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 10. 85

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Der cerebrale Gefäßinsult	1
1.2.	Das intrazelluläre oder cytotoxische Hirnödem	3
1.3.	Osmotisch wirksame Substanzen	6
1.3.1.	Glukose	6
1.3.2.	Harnstoff	6
1.3.3.	Dextrane	7
1.3.4.	Glycerin	7
1.3.5.	Sorbit (Sorbitol)	8
1.3.6.	Mannit (mannitol)	9
2.	Senkung des intracraniellen Druckes (ICP) durch Mannitol	11
2.1.	Abhängigkeit der ICP-Senkung vom jeweiligen Ausgangsdruck	12
2.2.	Abhängigkeit der ICP-Senkung von der Dosierung	15
2.2.1.	Infusionsmenge	16
2.2.2.	Infusionsgeschwindigkeit	21
3.	Steigerung der Hirndurchblutung (CBF) durch Mannitol	28
4.	Effekt von Mannitol beim cytotoxischen Hirnödem	35
4.1.	Morphologische und pathophysiologische Veränderungen beim cytotoxischen Hirnödem	36

4.2.	Untersuchungsergebnisse mit Mannitol beim cytotoxischen Hirnödem	40
5.	Kann Mannitol die Initialphase eines akuten cerebrovaskulären Insults günstig beeinflussen?	46
5.1.	Verbesserung der Mikrozirkulation durch Mannitol	46
5.2.	Tierexperimentelle Ergebnisse	48
5.2.1.	LITTLE (1980)	48
5.2.1.1.	Singuläre Dosis Mannitol	50
5.2.1.2.	Sequentielle Dosis Mannitol	51
5.2.1.3.	Kommentar	57
5.2.2.	YOSHIMOTO (1978)	58
5.2.3.	KAGAWA (1982)	60
5.2.4.	MIZOI (1981)	63
5.2.5.	Zusammenfassung	65
5.3.	Klinische Ergebnisse	66
6.	Unerwünschte Wirkungen von Mannitol	75
6.1.	Hypovolämie	75
6.2.	Elektrolyte	75
6.3.	Volumenbelastung	76
6.4.	Laktatspiegel	76
6.5.	Viskosität	77
6.6.	Rebound-Phänomen	78
6.7.	Hämorrhagische Infarzierung	81
6.8.	Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen verschiedener Osmotherapeutika	82
7.	Zusammenfassung	84
	Literaturverzeichnis	90

1. Einleitung:

1.1. Der cerebrale Gefäßinsult:

Der Begriff des cerebralen Gefäßinsults bezieht sich auf ein Krankheitsbild mit akutem oder subakutem Auftreten eines herdförmigen neurologischen Defizits, dem eine umschriebene Mangel durchblutung des Gehirns zugrundeliegt. International üblich wird die cerebrovasculäre Insuffizienz in vier Stadien eingeteilt:

- Stadium I: Symptomatische Stenose
- Stadium II: Transitorische ischämische Attacke
- Stadium III: Progredienter Schlaganfall (progressive stroke)
- Stadium IV: Kompletter Schlaganfall (completed stroke)

Diese Arbeit bezieht sich auf die Therapie der Initialphase eines manifesten Schlaganfalls, bei dem ein kompletter Hirninfarkt unterstellt werden kann.

Das Gefäßleiden, das dem Insult zugrundeliegt, ist in der Mehrzahl der Fälle eine cerebrale Arteriosklerose mit unterschiedlicher lokaler Schwerpunktbildung. Auf der Basis des Gefäßwandprozesses kommt es zur Stenosierung intra- und extracranieller Arterien. Betroffen sind dabei die großen zuführenden Arterien (A. carotis interna, A. vertebralis, A. basilaris) sowie die größeren intracraniellen Gefäße (A. cerebri media, anterior, posterior) seltener die Convexarterien. Bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen wird der Blutstrom durch wandständige Thromben, Plaques und Intimafibrose reduziert, wodurch es nach einem Blutdruckabfall (z.B. nachts, nach Mahlzeiten oder nach Belastung) zur Ischämie und schließlich zum Infarkt kommen kann. Das akute Ereignis eines Schlaganfalls kann außerdem ausgelöst werden durch einen akuten thrombotischen Verschuß einer Arterie, entweder auf dem Boden einer schon stehenden Stenose oder durch akute Obliteration eines

funktionsfähigen Gefäßes durch einen Embolus. Die Embolie kann dabei cardialen oder extracardialen Ursprungs sein. Sehr viel seltener kommen entzündliche Gefäßkrankungen als Ursache für eine Ischämie in Frage (z.B. Periarthritis nodosa, Riesenzell-Arteriitis, Lupus erythematodes, Lues cerebrospinalis) sowie die fibromuskuläre Hyperplasie.

Der Therapieplan bei einem frischen Insult umfaßt folgende Maßnahmen:

1. Allgemeinmaßnahmen zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen; Überwachung von Atmung, Puls und Blutdruck.
2. Falls erforderlich, Blutdruckbehandlung mit Stabilisierung des systolischen Drucks auf Werte zwischen 140 und 150 mmHg.
3. Herztherapie; Digitalisierung bei älteren Patienten und solchen mit Risikofaktoren.
4. Rheologische Therapie (Maßnahmen zur Hämodilution, Verminderung der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation); Kontrolle des Hämatokrits.
5. Therapie des Hirnödems.

In dieser Arbeit soll die Effektivität von Manitol bei der Therapie des ischämisch bedingten Hirnödems untersucht werden. Die Notwendigkeit einer solchen Behandlung ergibt sich aus folgenden Gesichtspunkten:

1. Letale Verläufe beim cerebrovasculären Insult sind häufig durch exzessive Hirndrucksteigerung und konsekutive Einklemmung bedingt (LARRY 1970).
2. Das auf der Grundlage eines entstehenden cytotoxischen Ödems (intrazelluläres Ödem) führt durch Kompression zu einer Störung der Mikrozirkulation. Es wird somit eine Cirkulus vitiosus eingeleitet, der eine primär reversible Zellschädigung (Störung des Funktionsstoffwechsels) zu einer irreversiblen Schädigung

(des Strukturstoffwechsels) werden läßt. Eine gezielte antiödematöse Therapie könnte somit sowohl bei schweren Infarkten mit Steigerung des intracraniellen Druckes wirksam werden, als auch bei kleinen fokalen Infarkten, bei welchen lediglich eine Steigerung des Gewebedruckes vorliegt, ohne daß dies zu einer Hirndrucksteigerung führt (Compliance).

1.2. Das intrazelluläre oder cytotoxische Hirnödem

Unter einem Hirnödem ist ganz generell die Volumenzunahme des Gehirns aufgrund einer Steigerung des Wassergehaltes im Hirngewebe selbst zu verstehen. Zu dieser Volumenzunahme kann es aus unterschiedlichen Gründen kommen, woraus sich folgende Unterteilung der Hirnödeme nach ätiologischen Gesichtspunkten ergibt (MIRANDA, 1980):

1. Volumenzunahme im Gefäßbereich

- a. durch langsame Erweiterung des kapillarvenösen Bereiches aufgrund einer Blockierung des Rückflusses,
- b. durch rasche Erweiterung im Bereich der Arteriolen und Kapillaren bei einer plötzlichen, arteriellen Hochdruckkrise,
- c. durch Gefäßlähmung aufgrund eines Schädeltraumas,
- d. durch Lockerung der knöchernen Gehirnschale im Verlauf von Kraniotomien,
- e. durch eine Hyperkapnie, die zu einer aktiven Erweiterung der Hirnarterien führt.

2. Das vasculäre Hirnödem, bedingt durch Läsionen, Tumoren oder Traumen, die eine Steigerung der vasculären Permeabilität zur Folge haben, wobei der pathogenetisch bedeutsamste Aspekt in der gesteigerten Permeabilität der Endothelzellen der cerebralen Kapillaren liegt.

3. Das interstitielle Hirnödem, charakterisiert durch eine Zunahme des Flüssigkeitsgehaltes im periventrikulären Extrazellularraum, bedingt durch einen nicht kommunizierenden

Hydrocephalus.

4. Das intrazelluläre oder cytotoxische Hirnödem mit Schwellung der Gliazellen, der Neurone und der Endothelzellen, wodurch sich nachfolgend eine Verminderung des Extrazellulär-raumes ergibt.

Bei einem intrazellulären Ödem ändert sich primär die Gefäßpermeabilität nicht, wenngleich in der Endphase eines Hirnödems "vasogene" und "cytotoxische" Effekte kombiniert miteinander auftreten (JAMES, 1980).

Der grundlegende Mechanismus beim zellulären Ödem besteht in der Veränderung des Ionenaustausches zwischen den Zellen der grauen und weißen Hirnsubstanz einerseits und dem Interstitium andererseits. Dieser Austausch zwischen den Zellen und dem interstitiellen Milieu hängt vor allem von der Funktionsfähigkeit der sogenannten Na-Pumpe ab. Bei einer ischämisch bedingten Hypoxie läßt diese Funktionsfähigkeit nach, das zu einer raschen Anhäufung von Natrium in den Zellen führt. Die erhöhte intrazelluläre Na-Konzentration hat eine Zunahme des intrazellulären osmotischen Druckes zur Folge, wodurch Wasserzustrom aus den extrazellulären in den intrazellulären Raum resultiert. Wenn es auf diese Weise zu einer Wasseransammlung in den Zellen kommt, so nimmt das Gehirn an Volumen zu. Da die Volumenausdehnung des Gehirngewebes durch die knöcherne Schädelkapsel eingeschränkt wird, führt ein Anwachsen des zellulären Volumen früher oder später zu einer intracraniellen Drucksteigerung.

Ein exzessiver Anstieg des intracraniellen Druckes kann über die konsekutive Einklemmung zum letalen Verlauf führen, dann nämlich, wenn es bei weiterer Volumenzunahme zu größeren Massenverschiebungen kommt. Dabei können mediale Temporallappenanteile nach caudal gepresst und zwischen Mittelhirn und Tentorium-Schlitz eingeklemmt werden. Ebenso kann die Medulla oblongata zwischen den herabgedrückten Kleinhirntonsillen im Foramen occipitale magnum eingeklemmt werden. Damit ist die Gefahr einer Lähmung der Formatio

reticularis gegeben, womit die Atmungs- und Kreislaufregulationen ausgeschaltet wären.

Aber auch bevor es zu dieser Einklemmung kommt, können mit der Störung der Blutzirkulation lebensbedrohliche Komplikationen entstehen. Mit dem Anstieg des intracraniellen Druckes vermindert sich über die Erhöhung des venösen Druckes die arteriovenöse Blutdruckdifferenz, womit die Hirndurchblutung und damit die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes abnimmt. Hinzu kommt, daß durch das intrazelluläre Ödem die Mikrozirkulation gestört wird. Es kann angenommen werden, daß durch das ödematöse Anschwellen vor allem der perikapillär gelegenen Astrozyten eine Kompression der Kapillaren hervorgerufen wird (LITTLE 1976, 1978, 1980; FISCHER 1977; SYMON 1979), wodurch es zum sogenannten no-reflow-Phänomen und zum Stillstand der Mikrozirkulation kommt.

Mit der Anwendung von Osmodiuretika wird nun versucht, die möglichen Komplikationen während der Initialphase einer akuten fokalen Ischämie über die Behandlung des Hirnödems zu vermeiden. Historisch geht der Gebrauch hyperosmolarer Lösungen bei erhöhtem intracraniellen Druck auf die Untersuchungen von WEED und McKIBBEN (1919) zurück. Das Wirkungsprinzip der Osmodiuretika basiert auf einem Aufbau eines osmotischen Gradienten zwischen Intrazellulärraum und Extrazellulärraum und somit einer Dehydrierung der Zellen. Entscheidend für die Wirkung der Osmodiuretika ist weiterhin eine freie Filtration der Substanz den Glomerula und eine fehlende Rückresorption in den Tubuli.

1.2. Osmotisch wirksame Substanzen

Einige Substanzen, die einen osmotischen Gradienten zwischen dem intrazellulärraum und dem Extrazellulärraum aufbauen können, sind in der Vergangenheit bei der Therapie des Hirnödems zur Dehydrierung der Zellen eingesetzt worden.

1.2.1. Glukose

Glukose kann in hochkonzentrierter Form (40%) sowohl eine Dehydrierung der Zellen als auch eine Diurese bedingen. Die rasche Verstoffwechselung der Glukose führt jedoch sofort zu einem Anstieg des freien Wassers und somit zu einem erneuten Anstieg des intracraniellen Druckes, oft über die Ausgangswerte hinaus. Dieser Rebound-Effekt nach kurzfristiger Senkung des intracraniellen Druckes wurde bereits von GRANT (1927) und BROWDER (1930) beschrieben. Andere Komplikationen kamen hinzu durch die nicht zu vermeidenden Nebenwirkungen von hypertonen Glukose wie Kopfschmerzen, periphere Nervenschmerzen und transitorisches Fieber (HANSERMAN 1934). Aus diesen Gründen wurde der Versuch, Glukose bei der Behandlung des intracerebralen Ödems einzusetzen, wieder aufgegeben.

1.2.2. Harnstoff

Umfangreiche Erfahrungen liegen mit Harnstoff vor, der erstmals in den Fünfziger-Jahren bei der Behandlung erhöhten intracraniellen und intraokularen Druckes klinisch eingesetzt wurde (JAVID und SETTLAGE 1956; JAVID 1958). Die hirndrucksenkende Wirkung von Harnstoff ist mehrfach nachgewiesen worden (JAVID 1961; GOLUBOFF 1964; SHENKIN 1965). Die Substanz diffundiert jedoch in die Zelle und führt somit nach Umkehr des osmotischen Gradienten (die Diffusionsgeschwindigkeit ist

geringer als die Exkretionsrate) zu einem erheblichen Rebound-Phänomen (LANGFITT 1961, 1973; McQUEEN 1964). Hinzukommen oft beschriebene Nebenwirkungen, von denen die Infiltration des subkutanen Gewebes bei der intravenösen Therapie am häufigsten erwähnt wird. Die Folgen sind Schorfbildung und Ablösung der Haut, die teilweise so schwerwiegend waren, daß Hauttransplantationen erforderlich wurden. Außerdem wurden mehrfach Hämoglobinurie als Nebenwirkung festgestellt (JAVID 1958) und Veränderungen der Prothrombinzeit (MASON 1961). Der Rebound-Effekt und das Auftreten der Nebenwirkungen haben dazu geführt, daß Harnstoff in der Therapie des intracerebralen Ödems ebenso wie Glukose wieder verlassen wurde.

1.3.3. Dextrane

Die Anwendung niedermolekularer Dextrane wird heute im wesentlichen unter rheologischen Aspekten durchgeführt. Es wird damit eine Hämodilution, eine Reduzierung des Fibrinogens sowie eine Verminderung der Erythrozytenaggregation erzielt. Der hirndrucksenkende Effekt tritt demgegenüber in den Hintergrund, das bei intakter Nierenfunktion zu einer raschen Ausscheidung der niedermolekularen Bestandteile (MG 40.000) kommt, ist die osmotische Wirkung ohnehin nur passager.

1.3.4. Glycerin

Die Wirkung dieser Substanz ist sowohl tierexperimentell wie klinisch erprobt, wenngleich umfangreiche klinische Ergebnisse derzeit noch nicht vorliegen. VIRNO et al. konnten 1961 im Tierexperiment bei Kaninchen cerebrale Ödeme mit Glycerin reduzieren und CANTORE et al. behandelten 1964 bei Patienten cerebrale Ödeme mit oral verabreichtem Glycerin. Die erfolgreiche Anwendung beim Schlaganfall wurde 1972 von MEYER et al. beschrieben. Ein Problem liegt bei Glycerin ebenso wie bei

Harnstoff in den Nebenwirkungen. Üblicherweise tritt eine Hämoglobinurie auf. Hinzukommt, daß Glycerin nur eine geringe therapeutische Breite hat: die therapeutisch effektive Dosierung liegt nur knapp unter der Dosierung, die zu Hämolysen und Nierenversagen führt. Ein erheblicher Rebound-Effekt wurde von MEYER et al. 1972 beschrieben. Die Hoffnungen, Glycerin bei der Dauertherapie von cerebralen Ödemen einsetzen zu können, haben sich nicht erfüllt, da der osmotische Effekt von Glycerin nach 48 Stunden stark nachläßt und in der Zeitspanne zwischen 48 und 72 Stunden unwirksam wird (MARSHALL 1980). Als kurzfristig wirksames Mittel besitzt diese Substanz jedoch offenbar keine Vorteile gegenüber anderen Osmodiuretika, außer dem, daß Glycerin auch oral verabreicht werden kann. Erfolgreiche Behandlungen des akuten ischämischen Hirninfarkts mit 10 %igem Glycerin sind von FRIEDLI (1979) und MATHEW (1972) veröffentlicht worden. In beiden Doppelblindstudien mit 56 bzw. 54 Patienten blieben ernsthafte Nebenwirkungen aus.

1.3.5. Sorbit (Sorbitol)

Es handelt sich hierbei um einen sechswertigen Alkohol, dessen diuretische Potenz der des Mannitols gleichzusetzen ist. Im Gegensatz zu Mannitol ist Sorbitol besser löslich, was die Verabreichung kleinerer Volumina möglich macht. Bei Sorbitol ist ein Rebound-Phänomen beobachtet worden (PERKINS 1966), was von anderen Autoren wiederum bestritten wird (HASE und REULEN 1980). Insgesamt liegen zum Sorbitol bisher zu wenige tierexperimentelle und klinische Befunde vor, als das diese Substanz derzeit ausreichend beurteilt werden könnte.

1.3.6. Mannit (Mannitol)

Die heute am häufigsten eingesetzte Substanz dieser Gruppe ist der sechswertige Alkohol Mannitol dessen klinische Anwendung beim cerebralen Ödem historisch auf die Untersuchungen von WISE und CHATER (1961, 1962) zurückgehen.

Mannitol wird meist als 20%ige Lösung verabreicht, kann aber auch in einer Konzentration bis zu 25% in Lösung gehalten werden, darüber hinaus kristallisiert es aus.

Als Alkohol des sechswertigen Zuckers Mannose besitzt Mannitol eine ähnliche molekulare Struktur wie Glukose, wird aber - im Gegensatz zu Glukose - nicht so rasch verstoffwechselt und hat gegenüber Harnstoff den entscheidenden Vorteil, daß es nicht in die Zellen eindringt, sondern im Extrazellulärraum bleibt. Aufgrund dieser Eigenschaften fand Mannitol zunächst Anwendung als Diuretikum und wurde klinisch zuerst erprobt bei der Behandlung ischämischer Nierenerkrankungen (SELKURT 1945).

Die Wirkung von Mannitol an der Niere besteht in der Erzeugung einer osmotischen Diurese durch Verminderung der tubulären Wasserresorption und Reduzierung des Na-Nettotransports im gesamten Nephron. Die Hauptangriffspunkte sind dabei die proximalen Tubuli und der aufsteigende Teil der Henle-Schleife (WARREN und BLANTZ 1981). Mannitol intravenös appliziert, erhöht die Osmolalität des Blutes, wodurch am Glomerulus eine hypertone Flüssigkeit filtriert wird mit Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (FLORES 1972; BLANTZ 1974). Im proximalen Tubulus wird die Wasserresorption (in stärkerem Ausmaß als die Na-Resorption) herabgesetzt. Daraus resultiert ein verminderter Gradient für den passiven Na-Austausch im dünnen Teil der aufsteigenden Henle-Schleife. Dieser Effekt an der aufsteigenden Henle-Schleife ist der hauptsächliche Faktor für die einsetzende Natriurese. Neben dem Verlust von Natrium kommt es dabei zu einer Verringerung der Cl-Konzentration. Die Gefahr einer Hypokaliämie ist bei Mannitol gering (MAKOFF 1970). Die Exkretion von Wasserstoff- sowie Dicarboxat-Ionen wird wenig beeinflusst (WARREN und BLANTZ 1981).

Am Gehirn wurden bisher folgende Mannitolwirkungen nachgewiesen oder hypothetisch unterstellt:

1. Senkung des intracraniellen Druckes,
2. Steigerung der globalen Hirndurchblutung,
3. Reduktion des Hirnödems,
4. Verminderung der Infarktgröße,
5. Verbesserung der Bildung von Kollateralen.

Auf diese Punkte soll im folgenden näher eingegangen werden.

2. Senkung des intracraniellen Druckes (ICP) durch Mannitol

Dem erhöhten ICP können verschiedene Ursachen zugrundeliegen: Tumor, Hämatom, Hydrocephalus oder Druckanstieg in den cerebralen Gefäßen. Ungeachtete Ursachen stellt die Erhöhung des Hirndruckes über 30 mmHg eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Folge des erhöhten ICP ist zum einem die Reduzierung des cerebralen Blutflusses, das zu Störungen der Hirnfunktionen führt, zum anderen ist mit der möglichen konsekutiven Einklemmung von Hirnmasse im Tentorium-Schlitz oder im Foramen magnum das Überleben des Patienten akut gefährdet. Ziel einer Therapie ist es daher, dem erhöhten ICP möglichst rasch und möglichst wirkungsvoll zu senken. Damit wird einerseits der Gefahr einer Einklemmung begegnet, andererseits wird über die ICP-Senkung eine Steigerung des cerebralen Blutflusses angestrebt, um damit die O₂-Versorgung des Gehirns zu sichern.

Wenn in Folge eines sich entwickelnden Hirnödems das Hirnvolumen allmählich anwächst, fließt zunächst ein Teil des ventrikulären Liquors aus den Zisternen des Schädels in den ausdehnungsfähigeren Subarachnoidalraum der Wirbelsäule ab. Eine weitere Puffermöglichkeit des Liquors bei ansteigendem ICP ist gegeben durch eine Zunahme der Liquorresorption, deren Stärke bis zu einem gewissen Grad druckabhängig ist (LORENZO 1974). Weiteres Ansteigen des ICP führt die Druckausgleichsmöglichkeiten des Liquors an ihre Grenzen. Diese Ausgleichsmöglichkeiten des Liquors sind in jedem Falle dann erschöpft, wenn die Ausdehnung der Gehirnmasse im Foramen magnum die Verbindungswege im Subarachnoidalraum komprimiert. Eine weitere Volumenzunahme kann zu einem Cirkulus vitiosus führen, dann nämlich, wenn durch den erhöhten ICP der cerebrale venöse Druck steigt und sich retrograd dadurch in den Kapillaren ebenfalls der Druck erhöht, der Blutfluß vermindert und Lactat ansammelt, wodurch zusätzlich ein vasogenes Hirnödem entsteht, das den Hirndruck abermals ansteigen läßt. Schließlich kann es dadurch zum kollabieren der Gefäße und zur Abnahme der Hirndurchblutung kommen. Im Endstadium einer

solchen intracraniellen Druckkrise kann dann die schon erwähnte Einklemmung im Tentoriums-Schlitz oder im Foramen magnum auftreten.

Etwa bis 1970 ergab sich in der Praxis die Indikation für die Anwendung osmotisch wirksamer Substanzen aus der klinischen Symptomatik. Hinweise auf erhöhten ICP waren Streck-Krämpfe, Halbseitenzeichen oder eine sich rasch entwickelnde Anisokorie. Heute ist eine kontinuierliche intracranielle Druckmessung möglich, die vorbereitet wurde durch die Arbeiten von GUILLAUME und JANNY (1951) sowie LUNDBERG (1960), der als erster kontinuierliche ICP-Messungen an einer größeren Serie von Patienten veröffentlichte. Nach HASE und REULEN (1980) haben die Erfahrungen mit der kontinuierlichen intracraniellen Druckmessung gezeigt, daß die neurologischen Symptome kein reliabler Gradmesser für den aktuellen Druck im Schädel sind. Besonders die Frühsymptome des erhöhten ICP wie psychische Veränderungen, Reflexanomalien, Einengung des Bewußtseins oder Anisokorie sind zu unspezifisch und können auch bei cerebralen Prozessen mit völlig normalem Druck auftreten. Andererseits können starke intracranielle Druckanstiege bis zu 80 mmHg klinisch stumm bleiben.

Aus diesem Grunde gilt heute als Indikation für die Anwendung von Mannitol ein durch Messung nachgewiesener erhöhter ICP. Der kritische Wert liegt bei 25 bis 30 mmHg.

Die drucksenkende Wirkung von Mannitol ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden und kann heute als gesichert gelten. In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, in welchem Ausmaß Mannitol den ICP senkt, wie lang die Wirkungsdauer dabei ist und welche Dosierungen sich als effektiv erwiesen haben.

2.1. Abhängigkeit der ICP-Senkung vom jeweiligen Ausgangsdruck.

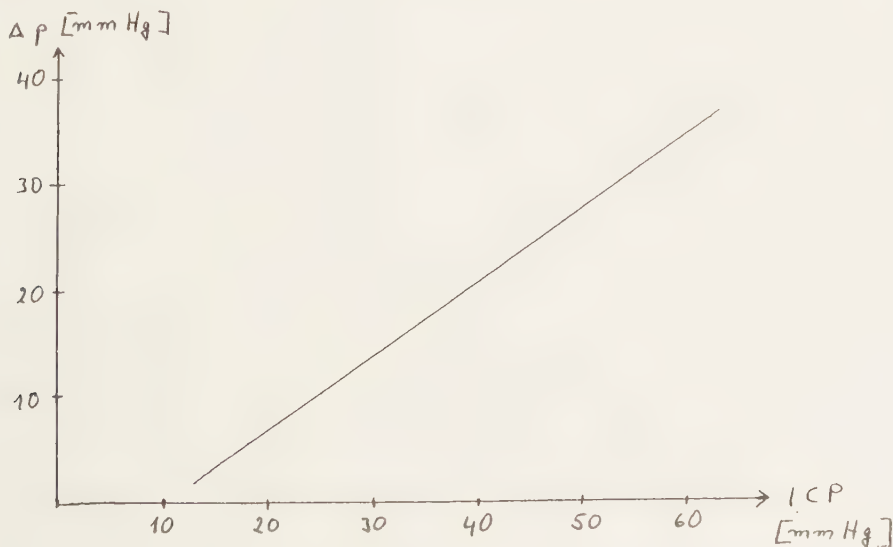
HASE und REULEN (1980) haben 53 Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen wie Schädel-Hirn-Traumen, Subarachnoidalblutungen und Tumoren ausgewählt. Bei allen Patienten lag der ICP über 30 mmHg.

Appliziert wurden insgesamt 228 Infusionen Mannitol und Sorbitol. Der ICP wurde gemessen über einen Ventrikelkatheter, einem Statham-Element und eine Druckmeßbrücke, womit eine fortlaufende Registrierung des ICP möglich ist.

Bei dieser Untersuchung zeigte sich, daß das Ausmaß der ICP-Senkung (ΔP) von dem jeweiligen Ausgangsdruck abhängig ist: z.B. kann ein vorhandener ICP von 25 mmHg mit Mannitol um ungefähr 10 mmHg reduziert werden, während die gleiche Infusionsmenge einen höheren Ausgangsdruck von beispielsweise 55 mmHg um etwa 30 mmHg senkt. Nach den Ergebnissen der Autoren steigt dabei mit zunehmenden intracraniellen Druck die Wirkung der Substanz streng linear an. Diese lineare Korrelation war bei HASE und REULEN mit $P < 0,001$ statistisch hoch signifikant. Die gleiche lineare Korrelation stellten zuvor MILLER und GARIBI (1972) sowie MILLER et al. (1973) fest.

Graphik Nr. 1:

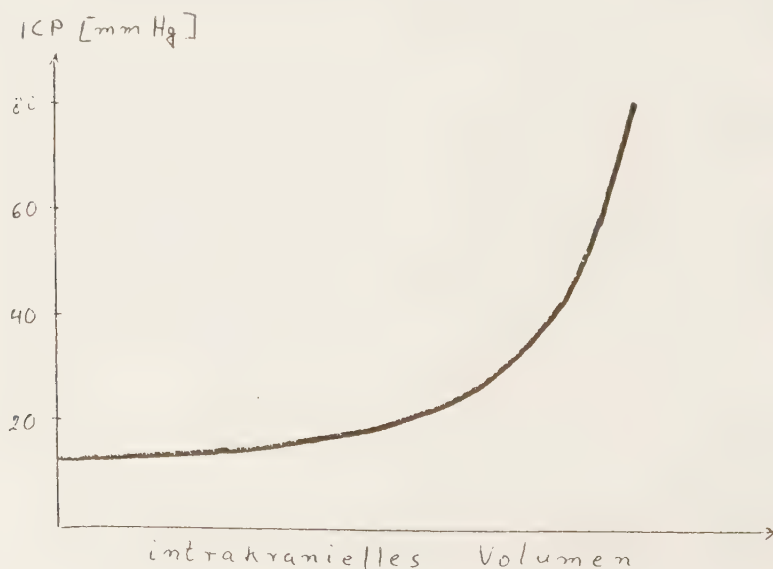
Intracranielle Drucksenkung (Δp) in Abhängigkeit vom Ausgangsdruck (ICP) nach Mannitolinfusionen.



Die relativ strenge Abhängigkeit der drucksenkenden Wirkung vom jeweiligen Ausgangsdruck stimmt auch mit den Ergebnissen von LÖFGREN et al. (1973) überein. Die Autoren haben tierexperimentell die Beziehung zwischen intracraniellem Druck und Volumen erarbeitet, demnach läßt sich bei einem intracraniellen Volumenzuwachs zunächst ein nur mäßiger Druckanstieg messen, da als erstes die Reserveräume innerhalb der starren Schädelskapsel ausgeschöpft werden. Ist diese Ausweichmöglichkeit und zudem die Puffermöglichkeit des Liquors bei weiterem Volumenzuwachs erschöpft, nimmt der Druckanstieg rasch zu. Das bedeutet nun, daß kleinen Volumenschwankungen im steilen Bereich dieser Druckvolumenkurve erhebliche Druckschwankungen zur Folge haben, während im flachen Bereich der Kurve gleich große Volumenschwankungen mit wesentlich geringeren Druckschwankungen einhergehen.

Graphik Nr. 2:

Intracranielle Druck-Volumen-Kurve.



Wird also bei der Osmotherapie ein bestimmtes Volumenflüssigkeit den Gehirnzellen entzogen, so ist der Druckabfall im steilen Bereich der Druck-Volumen-Kurve, das heißt bei hohen Ausgangswerten des ICP, ausgeprägter als im flachen Teil. Damit stimmen die klinischen Beobachtungen von HASE und REULEN (1980) überein.

Das Druck-Volumen-Verhältnis kann demnach als compliance-Kurve dargestellt werden, worauf bereits LANGFITT (1968) und MILLER et al. (1973) hingewiesen haben. Der Verlauf dieser compliance-Kurve ist stark variabel. Er hängt ab von dem Ausmaß der Hirnläsion, dem Blutdruck und dem pCO_2 (LÖFGREN 1973). Die compliance-Kurve ist daher bei den einzelnen Patienten individuell verschieden ausgeprägt.

MILLER und LEECH (1975) konnten nachweisen, daß Mannitol zwar den ICP signifikant senkt, daß aber primär die Druck-Volumen-Kurve durch Mannitol verändert wird. Das bedeutet, daß Mannitol den Druck-Volumen-Quotienten, die sogenannte elastance, stärker und früher senkt, als den tatsächlichen intracraniellen Druck.

2.2. Abhängigkeit der ICP-Senkung von der Dosierung

Wie bereits erwähnt, ist in der Literatur der letzten zwanzig Jahre mehrfach beschrieben und belegt worden, daß Mannitol einen erhöhten ICP zu senken vermag. Dabei sind jedoch sehr unterschiedliche Dosierungen angewendet worden. Systematische Untersuchungen an Patienten mit Variierung der infundierten Menge und/oder der Infusionszeiten sind selten. Es soll im folgenden versucht werden, über den Vergleich der verschiedenen Angaben in der Literatur die Frage zu beantworten, welche Dosierung von Mannitol bei der ICP-Senkung sinnvoll und effektiv ist.

Es kann davon ausgegangen werden, daß die Wirkung von Mannitol nur solange besteht, wie ein osmotischer Gradient aufrecht erhalten werden kann (LITTLE, 1978). Ob und wie lange Mannitol diesen osmotischen Gradienten aufbaut, hängt unter anderem ab von der infundierten Menge und von der Infusionszeit.

2.2.1. Infusionsmenge

SHENKIN (1965) untersuchte an Patienten die Amplituden der Hirndrucksenkung und die Wirkungsdauer von Mannitol im Vergleich mit Harnstoff. Er kam zu dem Ergebnis, daß beide Substanzen in etwa gleich effektiv sind, was die ICP-Senkung betrifft, daß aber die Wirkung beim Mannitol länger anhält. Harnstoff penetriert in die Gehirnzellen, wodurch es zur Umkehr des osmotischen Gradienten und damit zum Rebound-Effekt kommt, während Mannitol nicht in die intrazellulären Kompartimente eindringt. Bezüglich der hier gestellten Frage nach der Dosierung resümiert SHENKIN, daß sich keine signifikante Korrelation ergab zwischen der absoluten Menge des infundierten Mannitols und der Stärke der ICP-Senkung und auch nicht zwischen der absoluten Infusionsmenge und der Wirkungsdauer.

Tabelle 1:

Ergebnisse von SHENKIN (1965):

Infusionen von Mannitol bei 12 Patienten

Patient	Dosierung	Infusions- zeit (Min.)	Initial- druck (mmH ₂ O)	Druck- senkung (%)	Zeit bis max.Wirk. (Min.)	Wirkungs- dauer (Min.)
1	0,47	5	200	28,0	38	88
2	0,52	10	414	20,3	11	81
3	0,54	12	253	21,7	40	150
4	0,59	12	260	15,4	46	106
5	0,78	20	400	40,0	14	240
6	0,88	12	315	33,3	40	165
7	1,03	10	236	47,5	58	203
8	1,06	10	442	62,0	37	150
9	1,12	11	172	21,0	46	141
10	1,14	10	186	57,0	52	375
11	1,17	11	254	56,7	45	175
12	1,20	14	133	25,0	53	103
$\bar{X}$	0,88	11	272	35,7	40	165
S				$\pm 16,5$	± 14	± 81

Keine signifikante Korrelation zwischen Dosierung und Drucksenkung;
keine signifikante Korrelation zwischen Dosierung und Wirkungsdauer.

SHENKIN wendete 20%iges Mannitol in der Dosierung von 0,47 bis 1,20 g/kg Körpergewicht an. Die Infusionszeiten schwankten zwischen 5 und 20 Minuten und lagen im Durchschnitt bei 11 Minuten. Die Ergebnisse (Tabelle 1) zeigen erhebliche Varianten sowohl bei der erzielten Drucksenkung als auch bei der Wirkungsdauer, sowie bei der Zeitspanne bis zum maximalen Wirkungseintritt. Mit den Infusionsmengen über 1 g/kg KG (Patient 7 bis 12) konnte zwar im Mittel die prozentual höhere Drucksenkung und ebenso eine durchschnittlich längere Wirkungsdauer erzielt werden, die Korrelationen waren aber statistisch nicht signifikant. Der Vergleich einzelner Werte (z.B. Patient 9 und 10) macht deutlich, daß auch bei nur geringen Differenzen der ICP-Ausgangswerte nahezu gleiche Dosierungen und Infusionsraten mit sehr großen individuellen Unterschieden einhergehen, was die erzielte Drucksenkung und die Wirkungsdauer betrifft (im einen Fall 21% Drucksenkung bei einer Wirkungsdauer von 141 Minuten, im anderen Fall 57% Drucksenkung bei einer Wirkungsdauer von mehr als sechs Stunden).

Große individuelle Unterschiede bei der Mannitol-Wirkung werden auch von anderen Autoren beschrieben. JAMES (1980) konnte mit einer Bolus-Injektion von 0,5g/ kg KG bei 7 von 9 Patienten einen signifikanten Druckabfall erreichen, während bei 2 Patienten der ICP um weniger als 10% reduziert wurde. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse kann sicherlich eine jeweils individuell verschiedene Reaktionsweise des Organismus auf Mannitol nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist aber zu beachten, daß die Amplitude der Drucksenkung nicht nur, wie schon erwähnt, vom jeweiligen Ausgangsdruck und von der Dosierung abhängt, sondern zusätzlich auch von der Ausdehnung der cerebralen Läsion, bzw. des Hirnödems. Nach PAPPUS (1965) und MILLER (1975) findet bei einer Osmotherapie der Wasserentzug aus dem Gewebe grundsätzlich nur in den noch funktionsfähigen Arealen statt, wohingegen der Wassergehalt im Ödembereich unverändert bleibt.

Daraus folgt, daß die Drucksenkung nach Mannitolapplikation mit der Ausdehnung der Hirnschädigung abnimmt. Im Extremfall könnte schließlich gar kein Druckabfall mehr zustande, wenn nach einem

globalen Ödem die Hirnschädigung so weit fortgeschritten ist, daß kein funktionsfähiges Gewebe mehr zur Verfügung steht. Nach Meinung dieser Autoren erfolgt die Senkung des ICP nach Mannitol also durch eine Volumenreduktion der gesunden Hirnanteile, bei denen die Blut-Hirn-Schranke intakt ist, während das Volumen der Ödemareale primär nicht vermindert wird. Diese Hypothese steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen von LITTLE, auf die weiter unten eingegangen werden soll.

HASE und REULEN (1980) untersuchten an 53 Patienten verschiedene Dosierungen von Sorbitol und Mannitol. Sie kamen zu dem Schluß, daß die absolute Menge der infundierten Substanz in erster Linie auf die Wirkungsdauer Einfluß nimmt; das heißt: bei gleichen Infusionszeiten wird eine größere Infusionsmenge die Dauer der intracraniellen Drucksenkung prolongieren. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von KÜHNER et al. (1973).

Tabelle 2:

Ergebnisse von KÜHNER et al. (1973):

Infusionen von 25%igem Mannitol bei 30 Patienten

Dosierung (g/kg KG)	Infusionszeit (Min.)	Zeit bis max. Wirk. (Min.)	Wirkungsdauer (Min.)
0,15	1	30-40	60
0,30	1	10-15	120

KUHNER et al. untersuchten die Wirkung von 25%igem Mannitol bei 50 Patienten mit traumatischem Hirnödem und verglichen die Infusionsmenge von 0,15 g/kg KG mit der doppelten Dosis von 0,3 g. Infundiert wurde jeweils über eine Minute. Es zeigte sich, daß mit der höheren Infusionsmenge die maximale Drucksenkung schneller erreicht wird und daß die Wirkung doppelt so lange anhält.

Den günstigen Effekt höherer Infusionsmengen auf die Wirkungsdauer verdeutlicht auch einen Vergleich der Untersuchungen von SHENKIN (1962), McQUEEN (1964), WALKER (1971) und WISE und CHATER (1961 und 1962). Bei diesen Autoren wurde Mannitol jeweils über 60 Minuten infundiert.

Tabelle 3:

Wirkungsdauer der intrakraniellen Drucksenkung bei verschiedenen Infusionsmengen von Mannitol

Autor	Dosierung (g/kg KG)	Wirkungsdauer (Stunden)
SHENKIN (1962)	1	3
McQUEEN (1964)	1,5	4
WALKER (1971)	1,5	4
WISE (1961)	2	6
WISE (1962)	4,5	6

Eine Steigerung der Infusionsmenge kann die Wirkunsdauer ausdehnen; die vergleichenden Studien von WISE und CHATER (1961, 1962) zeigen aber, daß die Dosierungen von 2g/kg KG und 4,5g/kg KG die gleichen Resultate bringen und daß die Wirkunsdauer über eine Grenze von 6 Stunden offenbar nicht verlängert werden kann. Entsprechendes gilt auch für die prozentuale Drucksenkung: im Bereich zwischen 50 und 90% lagen bei WISE und CHATER sowohl die Werte für die Dosierung von 2g/kg KG als auch die von 4,5g/kg KG; die Steigerung der Dosierung über 2g/kg KG brachte keine zusätzliche Effektivität.

2.2.2. Infusionsgeschwindigkeit

Bei der schon erwähnten Untersuchung von HASE und REULEN (1980) wurden 72 Mannitol-Infusionen an 16 Patienten vorgenommen. Die Infusionsmenge von 250 ml (das entspricht etwa der Dosierung von 0,7 g/kg KG bei einem durchschnittlich schweren Patienten von 70kg) wurde in zwei verschiedenen Infusionsgeschwindigkeiten verabreicht: zum einen in einer Infusionszeit von 20 Minuten, zum anderen in einer Zeit von mehr als 30 Minuten.

Tabelle 4:

Ergebnisse von HASE und REULEN (1980):
Infusion von 250 ml Mannitol bei verschiedenen
Infusionszeiten

Infusions- zeit (Min.)	ICP-Aus- gangswert (mmHg)	Druck- senkung (%)	Zeit bis max. Wirkung (Min.)	Wirkungs- dauer (Min.)
.20	35,8	46	44	134
> 30	32,8	30	47	103

Nach den Ergebnissen lassen sich drei Hypothesen aufstellen:

1. Das Wirkungsmaximum wird um so früher erreicht, je kürzer die Infusionsdauer ist (bei gleicher absoluter Menge der infundierten Substanz).

2. Die höhere Infusionsgeschwindigkeit zeigt auch den günstigeren Effekt, was die Gesamtdauer der drucksenkenden Wirkung betrifft; eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit vermag die Wirkungsdauer nicht zu prolongieren, sondern im Gegenteil: der (erhöhte) Ausgangswert des ICP wird bei verminderter Infusionsgeschwindigkeit schneller wieder erreicht.

3. Kürzere Infusionszeiten bewirken eine stärkere Senkung des ICP. Dies läßt sich daraus ableiten, daß mit der kürzeren Infusionszeit ein wirkungsvollerer osmotischer Gradient aufgebaut wird.

Die Überlegenheit höherer Infusionsgeschwindigkeiten bei der drucksenkenden Wirkung veranschaulicht auch die folgende Tabelle mit der Gegenüberstellung der Arbeiten von KULLBERG (1976), SZEWCIKOWSKY (1975), JOHNSTON (1972), MILLER (1975) sowie KÜHNER (1973).

Tabelle 5

ICP-Senkung bei verschiedenen Dosierungen von Mannitol

Autor	Patienten	Infusions- menge (g/kg KG)	Infusions- zeit (Min.)	ICP-Senkung
KULLBERG (1976)	50	0,5	60	nur ein Dritte der Patient zeigten signif kanten Abfall des ICP
SZEWCZYKOWSKY (1975)	10	0,6	60	20%
JOHNSTON (1972)	20	0,4	10	20-25%
MILLER (1975)	8	0,5	10	26-34%
KÜHNER (1973)	30	0,15	1	20-50%
KÜHNER (1973)	30	0,3	1	60-80%

Bei einem Vergleich dieser Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß KÜHNER mit 25%igem Mannitol arbeitete, während die anderen Autoren 20%iges Mannitol anwendeten. Zudem können die prozentualen Angaben der ICP-Senkung nur grobe Orientierungspunkte sein, da dabei die volume-pressure-response nicht berücksichtigt wird. Dennoch zeichnet sich ab, daß mit geringeren Infusionsmengen bei kürzerer Infusionszeit günstigere Ergebnisse erzielt werden.

Die in den Tabellen 4 und 5 aufgeführten Daten legen den Schluß nahe, daß eine rasche Mannitol-Infusion den ICP wirksamer senkt, als eine langsamere. Das deckt sich auch mit den früheren Hinweisen von SHENKIN (1962) und GOLUBOFF (1964). Die Autoren betonten, daß man durch rasche Applikation bei gleichbleibender Effektivität Einsparungen an der absoluten Menge der applizierten Substanz machen kann. Kleinere Mengen, rasch infundiert, sind großen Mengen mit langer Applikationszeit vorzuziehen. Die Effektivität der Osmotherapie hinsichtlich der intracraniellen Drucksenkung hängt von der Extraktion des Gewebswasser und diese wiederum von der Höhe des osmotischen Druckgradienten zwischen Blutbahn und Gewebe ab. Wird der osmotische Druck im Serum nur langsam erhöht, könnte eine bereits einsetzende Verstoffwechslung (was allerdings nicht für Mannitol, wohl aber für Sorbital zutrifft) oder die renale Ausscheidung dem osmotischen Druckanstieg im Blut entgegenwirken, wohingegen sich die schnelle Erhöhung des osmotischen Druckgradienten als effektiver erweist.

Die Applikation von kleineren Mengen Mannitol scheint auch auszureichen, um insbesondere höheren Ausgangswerten des ICP (das heißt über 40 mmHg) entgegen zu wirken. MARSHALL et al. (1978) verglichen an 8 Patienten die Dosierung von 0,25 sowie 0,5 und 1,0 g Mannitol/kg KG.

Tabelle 6:

Ergebnisse von MARSHALL et al. (1978) bei 8 Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck

Dosierung Mannitol (g/kg KG)	Initial ICP (mmHg)	ICP-Senkung (%)	Zeit bis max. Wirk. (Min.)	Initial-osmolalität (mOsm)	Osmolalität bei max. Wirkung (mOsm)
0,25	41	61	14	282	293
0,5	48	64	13	278	294
1,0	44	59	17	283	304

Obwohl die Osmolalität bei Ausgangswerten von 280 mosm in der niedrigdosierten Gruppe auf 293, in der hochdosierten Gruppe jedoch auf 304 mosm anstieg, war die erreichte maximale Drucksenkung in allen drei Gruppen gleich. MARSHALL et al. folgerten daraus, daß niedrige Mannitoldosen (0,25 g/kg KG) in der Lage sind, einen osmotischen Druckgradienten von etwa 10 mosm aufzubauen und daß dieser Gradient ausreicht, um einen erhöhten ICP für drei bis vier Stunden wirksam zu reduzieren. Durch eine vierfach stärkere Dosis (1 g/kg KG) wird zwar ein etwa doppelt so großer Druckgradient erreicht, der aber zu keiner weiteren therapeutischen Effektivität mehr führt, sondern lediglich die Risiken der Hyperosmolarität in Form einer Dehydration vergrößert. Einschränkung wiesen MARSHALL et al. darauf hin, daß alle untersuchten Patienten eine relativ hohe volume-pressure-response und somit niedrige Compliance hatten, wodurch eine geringe intracranielle Volumenreduktion (im steilen Schenkel der

Compliance-Kurve) zu einer deutlichen Druckreduzierung führte. In der Diskussion fügen die Autoren allerdings hinzu, daß auch bei Patienten mit relativ niedrigen Werten des ICP (20 bis 30 mmHg) der Vorteil hoher Mannitol-Dosen nicht nachgewiesen werden konnte.

Aus den Ergebnissen ist zu folgern, daß eine niedriger, dafür aber häufigere Mannitol-Dosierung bei Hirndruck-Patienten sinnvoll ist, da sie einerseits ausreicht, um den ICP ausreichend zu senken, andererseits die bekannten Komplikationen starker osmotischer Gradienten verhindert. Optimal erscheint eine dreistündige Verabreichung von ca. 0,5 g/kg KG, infundiert über ein bis zwei Minuten. Hierdurch würde ein zwischenzeitlicher Abfall der erhöhten Osmolalität verhindert, ohne daß die maximal mögliche Gesamtmenge von 6 g/kg KG/Tag (BECKER, VRIES, 1972) erreicht würde.

1. Steigerung der Hirndurchblutung (CBF) durch Mannitol

Das cerebrale Gefäßsystem hat die Fähigkeit, die Hirndurchblutung in weiten Bereichen konstant zu halten. Diese Fähigkeit, auch Autoregulation genannt, basiert im wesentlichen auf drei Regulationsmechanismen, nämlich über den arteriellen Blutdruck, über den PCO₂ und den PO₂. Hierbei ist der cerebrale Blutfluß - im Bereich physiologischer Schwankungen - am stärksten empfindlich gegenüber PCO₂, wobei ein Anstieg von PCO₂ eine Zunahme von CBF zur Folge hat. Demgegenüber ist das Verhältnis von CBF und PCO₂ umgekehrt proportional: Abfall von PCO₂ bewirkt Zunahme von CBF. Bei Schwankungen des O₂-Partialdruckes kommt es aber erst dann zu einem deutlichen Anstieg von CBF, wenn der PCO₂ unter die Grenze von physiologisch auftretenden Werten abnimmt (etwa unter 50 mmHg). Im Bereich physiologischer Werte hat auch der arterielle Blutdruck keinen entscheidenden Einfluß auf Veränderungen von CBF: bei einem mittleren arteriellen Blutdruck zwischen 50 und 150 mmHg kann die Hirndurchblutung konstant gehalten werden, vorausgesetzt daß die Blutdruckschwankungen relativ langsam erfolgen.

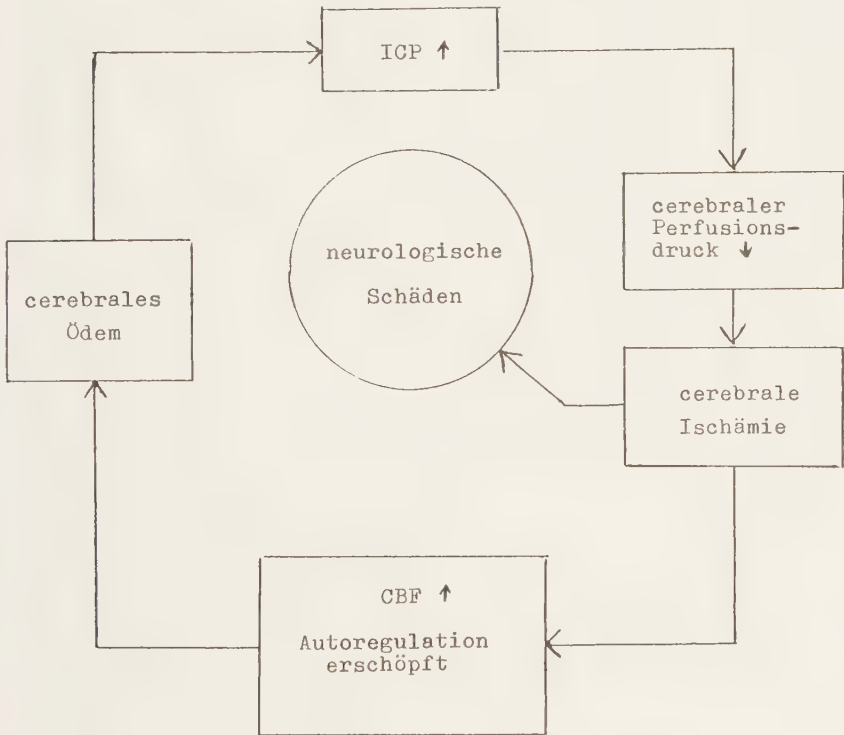
Eine fortschreitende Erhöhung des ICP bringt jedoch die Ausgleichsmöglichkeiten der Autoregulation an ihre Grenzen. Zunahme des ICP bedingt eine regionale oder generelle Reduktion des cerebralen Perfusionsdruckes. Reduktion der Hirnperfusion führt, wenn die Möglichkeiten der Autoregulation erschöpft sind, zur Ischämie und damit zur Ansammlung saurer Metaboliten im Hirngewebe. Dies hat zur Folge, daß der cerebrovasculäre Tonus abnimmt. Es entsteht ein "cerebrovasomotorische Paralyse" (ALEXANDER, 1970; BEAN, 1969).

Wenn infolge einer ICP-Zunahme eine cerebrale Ischämie entstanden ist, ist damit die entscheidende Ursache gegeben für ein Nachlassen des cerebralen Blutflusses bis hin zum sogenannten no-reflow-Phänomen (ASAHO, 1976). Damit wird dann ein Circulus vitiosus eingeleitet: Reduktion von CBF hat Hypoxie und Azidose zufolge, wodurch ein cerebrales Ödem entsteht (ZOZULIA, 1972);

damit steigt wiederum der intracranielle Druck, was zur weiteren Reduktion des cerebralen Perfusionsdruckes führt und erneut die cerebrale Ischämie bedingt.

Graphik 3:

Pathophysiologie bei unkontrolliertem erhöhten ICP (nach SHAPIRO, 1975)



Dieser Circulus vitiosus ließe sich durchbrechen, wenn es gelänge, den durch eine Ischämie bedingten reduzierten cerebralen Blutfluß zu steigern. Im folgenden soll überprüft werden, ob Mannitol dies zu leisten vermag. Die experimentellen Ergebnisse hierzu sind zum Teil widersprüchlich.

GOLUBOFF, SHENKIN und HAFT (1964) untersuchten die Wirkungen von Mannitol und Harnstoff an Hirntumor-Patienten. Mannitol wurde bei sechs Patienten i.v. infundiert in einer Dosierung von 0,5-1,1 g/kg KG (im Durchschnitt 0,7 g/kg KG). Die Infusionsdauer betrug 10-12 Minuten. CBF wurde nach der Stickstoff-Oxydol-Technik bestimmt, zurückgehend auf KETY (1948) und SCHEINBERG (1949). Die CBF-Messungen fanden vor der Mannitol-Applikation und 15 Minuten nach der Infusion statt. Der Vergleich dieser Werte ergab, daß CBF nach Mannitol bei allen Patienten angestiegen war, und zwar zwischen 20 und 47 %. Die Steigerung war mit $p < 0,01$ signifikant. Harnstoff vermochte CBF ebenfalls zu steigern, war aber im Vergleich mit Mannitol weniger wirksam. Nach der Mannitolgabe blieben der PH-Wert und PCO₂ unverändert, so daß darin keine ursächlichen Faktoren für die Zunahme des cerebralen Blutflusses gesehen werden können. Der mittlere arterielle Druck stieg bei den von Goluboff et al. untersuchten Patienten nur leicht (von durchschnittlich 107 auf 108 mmHG), so daß die CBF-Zunahme ebenfalls nicht auf eine Blutdruckerhöhung zurückgeführt werden kann. Eine genauere Analyse der Daten ergab, daß der Anstieg von CBF nach Mannitol mit einer Verminderung des cerebrovasculären Widerstandes korrelierte, bedingt durch eine Abnahme der Blutviskosität. Dies steht in Übereinstimmung mit neueren Ergebnissen (z.B. BURKE, 1981). Es wird die These nahegelegt, daß durch Mannitol die Gewebepерfusion in der Mikrozirkulation verbessert wird.

GOLUBOFF et al. weisen insbesondere darauf hin, daß sie bei der Untersuchung den Nachweis erbringen konnten, daß Mannitol den cerebralen Sauerstoffverbrauch zu steigern vermochte. KETY hatte bereits 1957 in einer grundlegenden Arbeit über den Metabolismus im Nervensystem dokumentiert, daß der cerebrale O₂-Verbrauch auch bei größeren Schwankungen des CBF weitgehend konstant bleibt.

Eine zum Beispiel durch CO₂ induzierte Zunahme von CBF steigert nicht den cerebralen O₂-Verbrauch. GOLUBOFF et al. stellten dagegen bei der von Mannitol bewirkten CBF-Zunahme eine (mit $p < 0,01$) signifikante Erhöhung der O₂-Ausnutzung fest.

Die Ergebnisse von GOLUBOFF wurden in einer Arbeit von BRUCE et al. (1972) nicht bestätigt. BRUCE untersuchte den regionalen cerebralen Blutfluß sowie den cerebralen O₂-Metabolismus bei Rhesus-Affen mit einer experimentell erzeugten nekrotischen Hirnläsion, die eine Contusio simulieren sollte. Bei allen Versuchstieren stieg der ICP, der regionale Blutfluß nahm im Bereich der Läsion sowie im homologen Bereich der kontralateralen Hemisphäre ab. Es ergab sich, daß Mannitol weder einen signifikanten Effekt auf CBF noch auf den cerebralen O₂-Verbrauch hatte. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, daß sie bei comatösen Patienten nach Schädel-Hirn-Traumen einen deutlichen Anstieg von CBF nach Mannitol beobachten konnten.

JOHNSTON et al. (1972) haben im experimentellen Teil ihrer Arbeit die Wirkung von Mannitol bei Pavianen untersucht. Mannitol wurde über 10 Minuten in einer Dosierung von 1,5 g/kg KG i.v. infundiert. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Vier Paviane mit normalem ICP und vier mit erhöhtem ICP. Bei den Versuchstieren mit normalem ICP zeigte sich nach der Mannitol-applikation eine signifikante Erhöhung des cerebralen Blutflusses um 11 bis 78%. Die CBF-Zunahme war in den ersten zwanzig Minuten nach der Infusion am stärksten ausgeprägt und ging danach wieder zurück. In der Gruppe mit erhöhtem ICP stieg nur bei einem der vier Tiere der CBF nach Mannitol signifikant an; bei drei Tieren blieb CBF unverändert.

Grundsätzlich wäre eine Steigerung der Hirndurchblutung allein durch eine Senkung des Gewebedruckes denkbar. JOHNSTON et al. konnten jedoch in ihren Untersuchungen feststellen, daß der Gewebedruck unverändert blieb. Bei den Tieren, bei denen CBF nach Mannitol zunahm, änderte sich der Gewebedruck nicht signifikant. Die Verminderung des cerebrovasculären Widerstandes wird von den Autoren auf eine aktive Vasodilatation durch Mannitol zurückgeführt. Dies steht in Übereinstimmung mit den Experimenten

von LITTLE (1978, 1980). Ein zweiter, wahrscheinlich additiver Effekt ist vermutlich durch die Hämodilution verursacht (CROWELL, 1972; FISHER, 1972; FISHER, 1973).

BROWN et al. (1980) erzeugten bei Rhesus-Affen experimentelle Hirntraumen und infundierten eine Stunde später Mannitol. Die Dosierung wird in der Arbeit nicht genannt. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von unbehandelten Tieren zeigte sich bei Mannitol ein signifikanter Anstieg von CBF ($P < 0,05$).

In der 1982 veröffentlichten Arbeit von KASSELL et al. wurde bei vierzehn Hunden 2 g/kg KG Mannitol über sieben Minuten i.v. infundiert. Die Tiere hatten keine intracraniellen Veränderungen. Mannitol bewirkte zunächst einen nicht signifikanten Anstieg von CBF um durchschnittlich 8%. Die Steigerung der Hirndurchblutung hielt etwa 10 Minuten an, danach sank der CBF wieder ab und war nach 30 Minuten signifikant reduziert: 20% unter dem Ausgangswert. Auf diesem erniedrigtem Niveau blieb CBF für zweieinhalb Stunden. Es wird in dieser Arbeit also ein signifikanter Rückgang von CBF beschrieben, der gleichzeitig mit einer Erhöhung des cerebrovaskulären Widerstandes einhergeht.

Die Dosierung, die KASSELL anwendet, liegt höher, als es sonst üblich ist, und führt zu einer beträchtlichen Diurese. Da der Urinverlust nicht ersetzt wurde, könnte der beobachtete reduzierte CBF auf eine Dehydration zurückzuführen sein. Die andere Erklärungsmöglichkeit, die die Autoren diskutieren: durch Mannitol in der Dosierung von 2 g/kg KG könnte die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger werden, wodurch Plasmasubstanzen in den extravasculären Raum difundieren und zur Konstriktion parenchymaler Gefäße führen könnten.

Gegen das Untersuchungsergebnis von KASSELL bleibt einzuwenden, daß der PCO₂ nach der Infusion von Mannitol abrupt anstieg, woraufhin die Untersucher die CO₂-Konzentration in der eingeatmeten Luft für 10 Minuten reduzierten, um den PCO₂ wieder auf den Ausgangswert zurückzubringen. Es wurde also eine nach Mannitol festgestellte Hyperkapnie, die zu einer Mehrdurchblutung des Gehirns führt, wieder rückgängig gemacht.

Tabelle 7

Veränderungen des cerebralen Blutflusses (CBF) nach Mannitol-Infusion.

Autor	Untersuchungs- objekt	Dosierung Mannitol (g/kg KG)	Untersuchungsergebnis
GOLUBOFF (1964)	6 Hirntumor- patienten	0,7	signifikanter Anstieg des CBF um 20-47 %
BRUCE (1972)	6 Rhesus- affen	1,0	kein signifikanter An- stieg des CBF
JOHNSTON (1982)	4 Paviane mit normalem ICP	1,5	signifikanter Anstieg des CBF um 11-78 %
	4 Paviane mit erhöhtem ICP	1,5	nur bei 1 der 4 Tiere signifikanter Anstieg des CBF
BROWN (1980)	7 Rhesus- affen	?	signifikanter Anstieg des CBF
KASSEL (1982)	14 Hunde	2,0	vorübergehender Anstieg des CBF um 8 % (= nicht signifikant) für 10 Min.; nach 30 Min.: CBF signifi- kant reduziert um 20 %

Wenngleich die experimentellen Ergebnisse nicht eindeutig sind, kann davon ausgegangen werden, daß Mannitol zumindest in einem gewissem Umfang die Hirndurchblutung zu steigern vermag. Damit allein ist aber noch nicht geklärt, ob die Anwendung von Mannitol beim Hirninfarkt sinnvoll ist. Bei keiner der experimentellen Arbeiten ist bisher untersucht worden, ob eine Mehrdurchblutung überhaupt im infarzierten Gewebe stattfindet. Dies aber wäre genau die entscheidende Frage. Aber auch selbst der Nachweis einer solchen Mehrdurchblutung im Infarktbereich würde jedoch noch nicht ausreichen, um einen positiven Effekt auf das Gewebe zu beweisen. Die Zunahme des regionalen CBF könnte allein durch die Öffnung arteriovenöser Shunts bedingt und damit ineffektiv für das infarzierte Gewebe sein.

Die bisher zitierten Arbeiten gehen auf die spezielle Fragestellung von Mannitolanwendungen beim cerebralen Insult nicht ein. Bei den Veröffentlichungen zu Mannitol werden überwiegend vasogene Ödemformen untersucht, die nach Hirntumoren oder Schädel-Hirn-Traumen entstehen. Die Differenzierung zwischen einem cytotoxischen und vasogenen Hirnödem (KLATZO, 1967; YAMAGUCHI, 1976) erfordert jedoch auch eine differenzierte Betrachtung der Mannitol-Therapie bei beiden Ödemformen. Im folgenden soll daher versucht werden, auf die Probleme der Mikrozirkulation speziell beim cytotoxischen Hirnödem infolge eines Hirninfarktes einzugehen. Allerdings sind Studien mit Mannitol hierzu bisher in geringem Umfang erschienen.

4. Effekt von Mannitol beim cytotoxischen Hirnödeme

Das cerebrale Ödem wird definiert als Volumenzunahme des Hirngewebes, die aus einem Anstieg des Wassergehaltes resultiert. Eine Differenzierung in ein vasogenes und ein cytotoxisches Hirnödeme wurde von KLATZO (1967) vorgeschlagen. Diese Unterscheidung eines extrazellulären vasogenen Marködems von einem intrazellulären cytotoxischen Rindenödeme wird heute allgemein anerkannt. Beim vasogenen Hirnödeme kommt es über die Schädigung von cerebralen Blutgefäßen zu einer cerebrovasculären Permeabilitätszunahme mit Austritt von Flüssigkeit, Serumproteinen und Elektrolyten in den extrazellulären Raum. Die Blut-Hirn-Schranke wird über die Destruktion der Endothelzellen oder über die Öffnung der endothelialen tight junctions durchlässig (REULEN, 1976). Demgegenüber ist beim cytotoxischen Hirnödeme die Schädigung des zellulären Metabolismus pathogenetisch entscheidend. Die Blut-Hirn-Schranke bleibt hier zunächst intakt. Ursache des Ödems ist die durch eine Minderdurchblutung bedingte Störung des Energiestoffwechsels in der Hirnrinde mit Beeinträchtigung der Funktion der Natrium-Pumpe. Natrium kann passiv in die Zelle diffundieren und führt über den Nachstrom von Wasser zu einer intrazellulären Flüssigkeitseinlagerung mit entsprechender Zunahme des Zellvolumens. Die intrazelluläre Flüssigkeitseinlagerung betrifft vorwiegend die perivascularären Astrozytenfortsätze, die durch ihr Anschwellen die Blutzufuhr weiter drosseln und die Hypoxie im Sinne eines Circulus vitiosus weiter verstärken. Sekundär kommt es meist auch noch zu einem zusätzlichen vasogenen Ödeme, dann nämlich, wenn infolge lokaler Läsionen des Gehirns die Blut-Hirn-Schranke durchlässig wird und ein Austritt von Serumproteinen in den extrazellulären Raum stattfindet. Das ischämisch bedingte Hirnödeme beginnt also als cytotoxischer Typ, dem dann ein vasogenes Ödeme folgt (KATZMAN, 1977).

Bevor die Wirkungen von Mannitol beim ischämisch bedingten Hirnödem diskutiert werden, sollen zunächst die morphologischen und pathophysiologischen Veränderungen in der Initialphase des cerebrovasculären Insultes dargestellt werden.

4.1. Morphologische und pathophysiologische Veränderungen beim cytotoxischen Hirnödem.

LITTLE (1980) führte wie bei seinen früheren tierexperimentellen Studien einen Verschuß der A. cerebri media an Katzen bei erhaltenem Bewußtsein durch. Es kann davon ausgegangen werden, daß die neurologischen und pathologischen Folgen des experimentellen Mediaverschlusses denen beim Menschen in der entsprechenden klinischen Situation ähnlich sind. Das von LITTLE angewendete experimentelle Modell gibt die Möglichkeit, die Vorgänge bei einer akuten fokalen Ischämie zu untersuchen, wobei die überlagernden Effekte von Anästhetika ausgeschaltet werden. Die Dauer des Arterienverschlusses wurde zwischen 30 Minuten und 48 Stunden variiert. Alle Tiere zeigten wenige Minuten nach dem Verschuß der linken A. cerebri media eine rechtsseitige Hemiparese. Bei 28 unbehandelten Tieren wurden folgende Befunde erhoben:

a. Makroskopische Befunde:

Sichtbare Hirnschwellungen zeigten sich erst bei einem Arterienverschuß von drei Stunden, wobei nach mehr als sechsstündigem Verschuß die Schwellung deutlich stärker zunahm und zur Verdrängung der rechten Hemisphäre führte. In den ersten drei Stunden war die Schwellung auf die graue Substanz beschränkt, danach traten Ödeme auch in der weißen Substanz auf und führten zur Hirnerweichung.

b. Mikroskopische Befunde:

Die pathologischen Zellveränderungen nahmen mit der Dauer des Arterienverschlusses zu. Bei einer Stenose bis zu drei Stunden ist ein zunächst nur mäßiger Untergang der Neuronen zu beobachten, während gleichzeitig eine große Anzahl der Zellen

anschwillt. Hierbei zeigte sich zunächst ein Untergang der Nissl-Substanz, dann Eosinophilie des Cytoplasmas und zunehmende Basophilie des Zellkerns. Bei längerdauernder Stenose nimmt die Plasma-Eosinophilie weiter zu, die Kerne werden pyknotisch und zerfallen, wodurch der Anteil der zugrundegehenden Zellen progredient zunimmt.

LITTLE weist darauf hin, daß in der unmittelbaren Umgebung zerfallener Neuronen stets zahlreiche Astrozyten mit verlängerten und geschwollenen Cytoplasmaausläufern zu finden waren. Umgekehrt beobachtete er diese Anschwellung der Astrozyten nur selten in der Umgebung angeschwollener Neuronen. Dies liegt nahe, daß es ein Zusammenspiel gibt zwischen den Reaktionen der Astrozyten und den neuronalen Veränderungen. Ob Neurone zerfallen oder anschwellen, mag zumindest zum Teil davon abhängig sein, ob ein Austausch von Flüssigkeit und Elektrolyten zwischen den beiden Zelltypen stattfindet oder nicht.

Mit der Stärke des cytotoxischen Ödems korreliert die zunehmende Verengung der Kapillaren, wobei gleichzeitig die Abstände zwischen den Kapillargefäßen größer werden. Während im rechten nicht-ischämischen Cortex der Kapillardurchmesser 6,5 mcm betrug, verringerten sich die Lumina im ischämischen Gebiet auf 6,0 mcm nach 30-minütigem Arterienverschluß und auf 4,5 mcm nach 6 Stunden. Mit der Verengung der Kapillaren auf 4,5 mcm, die nach 6 Stunden erreicht wird und bei weiterem Verlauf der Ischämie anhält, ist ein no-reflow-Status erreicht, bei dem die Erythrozyten die Kapillarlumina obstruieren. Die obstruierten Kapillaren sind stets umgeben von stark angeschwollenen Astrozyten. Hier ist an einen direkten kausalen Zusammenhang zu denken. Die anschwellenden Astrozyten verursachen einen erhöhten Gewebsdruck, wodurch auch der Gefäßinnendruck der Kapillaren ansteigt. Über den BAYLISS-Effekt führt dieser Anstieg des Gefäßinnendruckes zu einer Verengung der Gefäße, wodurch schließlich die Mikrozirkulation zum Stillstand kommt und die Lebensfähigkeit des Gewebes eingeschränkt wird. Zu beachten ist, daß die Obstruktion der Kapillaren, das sogenannte no-reflow-Phänomen, erst zu einem

relativ späten Zeitpunkt auftritt, dann nämlich, wenn bereits irreversible Schäden im ischämischen Bereich aufgetreten sind. Konsequenterweise kann also das no-reflow-Phänomen per se nicht als ursächlicher Faktor für den cerebralen Infarkt angesehen werden.

c. Blut-Hirn-Schranke

In einem gesonderten Experiment untersuchte LITTLE an 24 Katzen die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke gegenüber Na-Fluoreszein und Evans-Blue. Fluoreszein ist ein relativ kleines Molekül mit einem Molekulargewicht von 332, das im Plasma sowohl in freier Form auftritt, als auch lose an Plasmaproteine gebunden ist. Evans-Blue hingegen bildet über eine feste Bindung an Plasmaproteine ausschließlich große Molekularkomplexe. In diesem Experiment wurde der Mediaverschluß bei Katzen variiert zwischen 45 Minuten und 48 Stunden. Eine deutliche Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Fluoreszein zeigte sich nach 90-minütigem Arterienverschluß im Bereich des ischämischen Nucleus caudatus und im Cortex im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media. Die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke nahm bei weiterer Dauer der Ischämie zu, blieb bis zu drei Stunden auf die graue Substanz beschränkt und ging danach auch auf die weiße Substanz über.

Ein anderes Bild zeigte sich bei Evans-blue. Eine erhöhte Permeabilität wurde nur bei 3- und 4-stündigem arteriellen Verschluß beobachtet. Bei längerer Dauer der Ischämie wurde die Blut-Hirn-Schranke für Evans-Blue wieder undurchlässig.

Diese Befunde weisen auf einen frühen und prolongierten Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke für relativ kleine Moleküle hin wie z.B. Na-Fluoreszein. Die Veränderung der Permeabilität betrifft zunächst nur die graue Substanz, später auch die weiße Substanz. Die Mechanismen, nach denen sich die Permeabilität für Fluoreszein und Evans-blue erhöht, scheinen unterschiedlich zu sein. Es kann angenommen werden, daß der Transport für kleinere Moleküle passiv erfolgt - möglicherweise zwischen den Endothelzellen -, wohingegen der Transport von großen Protein-Komplexen von einem aktiven Prozeß abhängig ist - z.B. in Form

einer transendothelialen Passage in Mikrovehiceln. Daß die Durchlässigkeit für Evans-blue nur vorübergehend auftritt und nach längerer Dauer der Ischämie nicht mehr beobachtet wird, kann damit erklärt werden, daß sekundär der aktive Transport in Mikrovehiceln verhindert wird, wenn die endothelialen Energiereserven ausgebraucht sind.

Tabelle 8:

Morphologische und pathophysiologische Veränderungen im Tierexperiment bei Verschuß der A. cerebri media (nach LITTLE, 1980)

	erste Phase	zweite Phase
Dauer des arteriellen Verschlusses	0 - 3 Stunden	3 - 6 Stunden
neurologischer Status	Hemiparese ohne Besserung der neurologischen Ausfälle	
makroskopische Befunde	geringe Schwellung der grauen Substanz	starke Schwellung der grauen und weißen Substanz; Hirnerweichung
mikroskopische Befunde	1. Zerfall der Neurone; intraneurale Ödeme 2. Anschwellen der perikapillar und perineuronal gelegenen Astrozyten 3. Verengung der Kapillardurchmesser auf 6,0 μm	1. Vermehrter Zerfall von Neuronen 2. Stärkeres Anschwellen der Astrozyten mit Verlängerung der perineuronal gelegenen Zytoplasmaausläufern 3. Verengung der Kapillardurchmesser auf 4,5 μm ; Obstruktion (no reflow)
Blut-Hirn-Schranke	erhöhte Permeabilität für Fluoreszein im Bereich der grauen Substanz; keine Permeabilität für Evans blue	erhöhte Permeabilität für Fluoreszein im Bereich der grauen und weißen Substanz; Permeabilität für Evans blue
Veränderungen an Gewebe	reversibel	irreversibel

4.2. Untersuchungsergebnisse mit Mannitol beim cytotoxischen Hirnödem.

Die entscheidende Determinante für das Auftreten eines cytotoxischen Hirnödems ist ein verminderter cerebraler Blutfluß und die damit einhergehende Hypoxie des Gewebes. Es kommt dadurch zu einer gestörten Volumenregulation der Astrozyten und weiterer Verschlechterung der Mikrozirkulation und zu vermehrtem Verfall von Neuronen. In einer zweiten Phase des Infarktes treten Störungen der Blut-Hirn-Schranke auf mit Ausstrom von Serumproteinen, die Flüssigkeit in das Gewebe der weißen Substanz nachziehen. Daraus ergeben sich therapeutische Konsequenzen, die auf eine Verbesserung der cerebralen Durchblutung und der cerebralen Sauerstoffversorgung sowie auf eine Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion abzielen.

Ausgangspunkt einer Therapie mit einer osmotisch wirksamen Substanz wie Mannitol ist die Grundvorstellung, über rasche Infusionen hypertonen Lösungen auf osmotischem Wege eine Verminderung des intracraniellen Wassergehaltes zu erreichen. Wie im Kapitel 2 beschrieben, wird damit der intracranielle Druck wirksam reduziert. Mit der ICP-Senkung soll unter anderem das intracranielle Blutdruckgefälle reguliert und ein Wiederanstieg des cerebralen Blutflusses erreicht werden. Wie im Kapitel 3 dargestellt, sind die Untersuchungsergebnisse mit Mannitol hierzu noch nicht völlig überzeugend.

Mit der Verminderung des Hirnödems soll des weiteren eine Verkürzung der Diffusionsstrecken erreicht werden mit dem Ziel, dadurch die cerebrale Sauerstoffaufnahme zu verbessern.

Aus der osmotisch bedingten Auffüllung des Plasmavolumens resultiert eine Senkung der Blutviskosität. Dies führt zu der Erwartung, daß damit die Mikrozirkulation im infarzierten Gewebe verbessert und die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erhöht werden kann.

Senkung von Hämatokrit und Blutviskosität haben eine Senkung des peripheren Widerstandes zur Folge. Systemisch steigen damit der mittlere arterielle Blutdruck und das Herzminutenvolumen an.

Daraus leitet sich eine Verbesserung der Hirnsauerstoffversorgung ab.

Mit der Mannitol-Therapie wird versucht, speziell die Initialphase eines sich entwickelnden Hirnödems günstig zu beeinflussen. Damit soll ein Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, der sich erst in einer späteren Phase des Hirnödems vollzieht, aufgehalten werden.

In der bereits dargestellten Arbeit von LITTLE (1980) werden zwei Phasen einer fokalen cerebralen Ischämie unterschieden: eine reversibel Phase, falls die Ischämie gemildert werden kann, und eine irreversible Phase mit Gewebenekrosen (Tabelle 8). Daraus ergibt sich, daß die Behandlung in der ersten Phase ansetzen muß, um den Übergang in die zweite Phase zu verhindern. Hyperosmolare Lösungen haben einen günstigen Effekt, wenn sie zu einem frühen Zeitpunkt eingesetzt werden, d.h. bevor die Blut-Hirn-Schranke zerstört ist.

LITTLE führte 1978 wie in dem bereits oben dargestellten Experiment von 1980 einen Verschuß der linken A. cerebri media bei Katzen mit erhaltenem Bewußtsein durch. Acht Tiere erhielten 1,2 g/kg KG Mannitol zum Zeitpunkt des Arterienverschlusses. Eine Kontrollgruppe von acht Tieren blieb unbehandelt. Die Ergebnisse dieses Experimentes sprechen eindeutig für die Wirksamkeit von Mannitol in der kritischen Initialphase einer akuten Ischämie:

1. Neurologische Defizite

Zehn Minuten nach dem Mediaverschuß stellte sich sowohl bei den Tieren der Kontrollgruppe wie bei denen der Mannitolgruppe eine Hemiparese rechts ein. Nach sechs Stunden waren die nicht-behandelten Tiere lethargisch, die behandelten dagegen aktiv.

2. Osmolalität

Durch Mannitol steigt die Osmolalität nach 30 Minuten signifikant und hält über drei Stunden an.

3. Makroskopische Befunde

a. Die behandelte Gruppe zeigt eine schwächer ausgeprägte Schwellung des Gehirns.

b. Bei den Kontrolltieren fand sich eine Störung der Blut-Hirn-

Schranke, die bei den therapierten Tieren noch intakt war.

4. Mikroskopische Befunde

a. Bei der behandelten Gruppe sind die Neuronen signifikant weniger verändert.

b. Bei den unbehandelten Tieren schwellen die perikapillar gelegenen Astrozyten nach 30 Minuten stark an, bei den behandelten Tieren dagegen nur minimal. Darüber hinaus sind die Anschwellungen der Astrozyten bei der Mannitolgruppe auf engere Areale begrenzt.

c. Nur bei den unbehandelten Tieren stellen sich Nekrosen im Hirngewebe ein.

d. Innerhalb von sechs Stunden verengen sich die Lumina der Kapillaren bei den unbehandelten Versuchstieren von 6,5 auf 4,5 mcm, demgegenüber bei den behandelten Tieren von 6,5 auf 6,0 mcm. Nur bei den unbehandelten Tieren bleiben die Erythrozyten (6 Stunden nach der Ischämie) in den Kapillaren stecken, während bei der Mannitolgruppe keine Obstruktion der Kapillaren auftritt.

Aus den Ergebnissen von LITTLE lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Mannitol unterdrückt die Entwicklung eines Hirnödems.

Diese Wirkung dürfte sowohl der osmolaren Dehydration zuzuschreiben sein (CANTU, 1969) als auch der Auffüllung des Plasmavolumens bei gleichzeitiger Hämodilution (SUNDT, 1967).

2. Mannitol verhindert die Obstruktion der Mikrozirkulation.

In der ersten Phase einer akuten cerebralen Ischämie werden die Kapillaren verengt, wodurch die Perfusion des Gewebes vermindert und die Lebensfähigkeit der Zellen eingeschränkt wird. Die Kompression der Kapillaren könnte aus der Anschwellung der Astrozyten resultieren (LITTLE, 1975, 1976, 1980; CHIANG, 1968) sowie aus dem Anstieg des cerebralen Gewebsdruckes, der sich infolge des Hirnödems entwickelt. Nach Mannitol-Therapie ist die Kompression der Kapillaren deutlich geringer ausgeprägt. Die Obstruktion der Mikrozirkulation wurde im Hirngewebe der mit Mannitol behandelten Tiere nicht beobachtet, demgegenüber war die Mikrozirkulation bei den unbehandelten Tieren sechs Stunden nach

dem Arterienverschluß zusammengebrochen.

3. Mannitol mildert die Entwicklung cerebraler Schüden nach einer Ischämie.

Die Einschränkung der Mikrozirkulation sowie die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke werden allgemein der zweiten Phase einer Ischämie zugerechnet, die eintritt, wenn die Degeneration des Gewebes weiter zunimmt. Nach den Ergebnissen von LITTLE kann angenommen werden, daß Mannitol diese Degenerationsprozesse verhindert, bzw. entscheidend abschwächt. Die behandelten Versuchstiere zeigten gegenüber den nicht-behandelten ein sichtbar besseres Befinden und weniger lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch feststellbare Veränderungen an Neuronen. In einer zweiten Publikation 1979 wies LITTLE jedoch nach, daß die beschriebenen Unterschiede nach zwölf Stunden nicht mehr bestanden. In allen untersuchten Parametern (neurologische Ausfälle, Hirnödem, Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, Kapillardurchmesser) bestand zwölf Stunden nach dem Mediaverschluß zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied mehr. LITTLE folgert daraus, daß die protektive Wirkung von Mannitol nur so lange besteht, wie ein osmotischer Gradient aufrecht erhalten ist.

SUZUKI (1980 a) führte eine experimentelle Arbeit an 37 Hunden mit dem "incomplete cerebral hemispheric infarction model in dogs" (SUZUKI, 1980 b) durch. Mit diesem Versuchsmodell können verschiedene Grade eines Hirninfarktes experimentell produziert und variiert werden. In der Studie wurden fünf Arterien der Hirnbasis verschlossen, und zwar über zwei, vier und sechs Stunden. Während der Zeit des Gefäßverschlusses entsteht keine Hirnschwellung; diese entwickelt sich erst, wenn nach dem Öffnen der Verschlußklappen die Rezirkulation einsetzt. Es wurden fünf Grade von Hirnschwellung festgesetzt (Grad 0: keine Schwellung; Grad 4: stärkste Schwellung mit corticalen Nekrosen). Bei der Untersuchung wurden Mannitol und Glycerol bei der Therapie des Hirnödems nach einem arteriellen Verschluß miteinander verglichen. Mannitol wurde in der Dosierung von 2 g/kg KG

verwendet (infundiert über zehn Minuten); die Dosierungen für Glycerol waren 1 g/kg KG sowie 2 g/kg KG. (Jeweils über 10 Minuten infundiert).

Die Untersuchung von SUZUKI et al. brachte folgende Ergebnisse:

a. Im Vergleich mit unbehandelten Tieren konnte sowohl mit Mannitol als auch mit Glycerol (in beiden Dosierungsformen) das nach einer Ischämie auftretende Hirnödem signifikant reduziert werden.

b. Im direkten Vergleich von Mannitol mit Glycerol war Mannitol wirkungsvoller.

In dem Experiment von SUZUKI et al. findet der therapeutische Effekt von Mannitol allerdings seine Grenzen, wenn ein Hirnödem nach einem Gefäßverschluß von 6-stündiger Dauer auftritt. In der Diskussion weisen die Autoren allerdings darauf hin, daß die klinischen Fälle mit cerebralen arteriellen Verschlüssen in der Regel sehr viel milder sind. Die in dem tierexperimentellen Modell produzierten Gefäßverschlüsse von sechs Stunden sind in klinischen Fällen durch die Kollateralbildung nicht zu erwarten. SUZUKI schlußfolgert daraus, daß das klinisch relevante Hirnödem, das nach arteriellem Verschluß bis zu vier Stunden auftritt, mit Mannitol so reduziert werden kann, daß in den meisten Fällen eine Hirnschwellung ganz ausbleibt. In den übrigen Fällen sind lediglich milde Grade eines Hirnödems zu erwarten, ohne daß corticale Nekrosen auftreten.

SUZUKI et al. untersuchten auch die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit Evans-blue. Hier zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Mannitol und Glycerol. Bei der Behandlung des Ödems nach zweistündigem Gefäßverschluß blieb die Blut-Hirn-Schranke bei Mannitol intakt. Demgegenüber traten bei der Glycerol-Therapie deutliche Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke auf. Mit Glycerol war die Blut-Hirn-Schranke für Evans-blue sogar stärker durchlässig als bei den nicht-behandelten Tieren.

SUZUKI et al. veröffentlichten 1981 eine weitere Arbeit mit der gleichen experimentellen Anordnung. Wie in der oben zitierten

Untersuchung wird festgestellt, daß Mannitol eine Hirnschwellung, die nach sechsständigem arteriellen Verschuß fast einer gesamten Hemisphäre auftritt, nicht mehr signifikant zu reduzieren vermag. Die Autoren konnten aber nachweisen, daß der Effekt von Mannitol gesteigert wird, wenn Mannitol zusammen mit Perfluorverbindungen gegeben wird. Verwendet wurde das japanische Präparat 20% Flusol-DA. Perfluorverbindungen sind Sauerstoffträger, die wegen ihres geringen Molekulargewichtes Blut in kleine Blutgefäße transportieren können. Das Fluorpräparat allein infundiert, blieb ohne signifikanten Effekt bei der Ödemtherapie. In der Kombination mit Mannitol konnte jedoch das Hirnödem signifikant reduziert werden. Dieser Effekt ließ sich noch steigern, wenn zusätzlich Sauerstoff inhaliert wurde (2 bis 3 L O₂/Min. unter kontrollierter Respiration, wobei der P_{O2} in Bereichen von 300 bis 400 mmHg gehalten wurde). Diese tierexperimentellen Ergebnisse wurden von SUZUKI et al. (1982) auch in der klinischen Anwendung erfolgreich bestätigt. Darauf soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

5. Kann Mannitol die Initialphase eines akuten cerebrovasculären Insults günstig beeinflussen?

5.1. Verbesserung der Mikrozirkulation durch Mannitol

Die Vorstellung, daß Mannitol in der Initialphase eines cerebrovasculären Insults wirksam ist, beruht auf folgenden Überlegungen:

1. Auf der Grundlage einer Ischämie entsteht eine cytotoxisches Hirnödeme, das über die Hirn-Druck-Steigerung die Gefahr einer konsekutiven Einklemmung nach sich zieht. Mannitol vermag bei raschem Wirkungseintritt, den ICP entscheidend zu senken.
2. Das intracelluläre Ödem führt durch Kompression zu einer Störung der Mikrozirkulation. Dadurch werden Hirndurchblutung und Hirnsauerstoffaufnahme weiter vermindert und das Hirnödeme in der Folge verstärkt. Mannitol durchbricht diesen Circulus vitiosus über die osmotisch bewirkte Reduktion des Hirnödems.
3. Der von Mannitol aufgebaute osmotische Gradient bedingt eine Auffüllung des Plasmavolumens und erreicht damit eine Senkung der Blutviskosität und des peripheren Strömungswiderstandes. Daraus leitet sich die Annahme ab, daß Mannitol die Mikrozirkulation im Infarktgebiet verbessert und über den günstigen hämodynamischen Effekt die Gewebepfusion steigert.

BURKE (1981) untersuchte die Wirkung von Mannitol auf die Blutviskosität an 11 Patienten, die wegen intracranieller Aneurysmen operiert wurden. Jeder Patient bekam 1 g/kg KG Mannitol i.v. in der Initialphase der Operation. Heparinisierte Blutproben (venös) wurden unmittelbar vor der Mannitolgabe entnommen und dann jeweils 30 Minuten sowie zwei Stunden und vier Stunden nach Mannitol. Gemessen wurde die Viskosität des Blutes unter Variierung der Scherkräfte.

Die Viskosität des Blutes nimmt bei sehr niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten mit entsprechend geringen Scherkräften stark zu. Bei sehr kleinen Gefäßdurchmessern, wie sie etwa bei

Kapillaren vorliegen, sind die Scherkräfte entsprechend größer, wodurch die Viskosität bis zu 50% abnimmt (FAHRAEUS-LINDQUIST-Effekt).

Die Ergebnisse von BURKE:

- Mannitol senkt die Blutviskosität innerhalb von 30 Minuten nach der Applikation.
- Diese Wirkung hat Mannitol unter experimentellen Bedingungen aber nur, wenn gleichzeitig hohe Scherkräfte vorhanden sind, wie sie in Arteriolen und Kapillaren vorkommen.
- Der Effekt hält über zwei Stunden an und ist nach vier Stunden nicht mehr signifikant.
- Die Viskosität des Plasmas wird durch Mannitol nicht verändert.
- Der Hämatokrit wird gesenkt.
- Die Erythrozytenverformbarkeit wird erhöht.
- Das Erythrozytenvolumen (MCV) wird gesenkt.

Insgesamt wird durch Mannitol die Gewebepерfusion in der Mikrozirkulation verbessert.

Bei gleichbleibender Temperatur und unter kontrollierten Scherkräften sind die vier wichtigsten Faktoren, die die Blutviskosität beeinflussen:

1. Die Plasmaviskosität,
2. der Hämatokrit,
3. die Erythrozytenaggregation,
4. die Erythrozytenverformbarkeit.

Nach den Ergebnissen von BURKE wird die Plasmaviskosität durch Mannitol nicht verändert. Die festgestellte Reduzierung der (Gesamt-) Blutviskosität kann also auf diesen Faktor nicht zurückgeführt werden. Einen starken Einfluß nimmt hingegen der Hämatokrit, der nach Mannitol infolge des erhöhten Plasmavolumens sinkt. Wird aber nun der Hämatokrit unter kontrollierten Bedingungen auf einem bestimmten Wert festgehalten, vermag Mannitol dennoch die Viskosität zu senken. In der Studie konnte nachgewiesen werden, daß dieser Effekt nicht auf eine Abnahme der Erythrozytenaggregation zurückzuführen ist, sondern daß Mannitol die Viskosität über eine Zunahme der Erythrozytenverformbarkeit senkt. Diese erhöhte Verformbarkeit der Erythrozyten verschwindet

wieder nach etwa vier Stunden und tritt nur im Zeitraum einer relativen Hyperosmolarität auf. Insofern findet keine irreversible Veränderung der Erythrozyten statt, sondern eine reversible, und zwar so lange, wie Mannitol eine relative Hyperosmolarität des Plasmas herzustellen vermag.

Die Scherkräfte sind am stärksten in den Kapillaren, wo der Erythrozyt größer ist als der Durchmesser des Gefäßes, durch das er passieren muß, um die Gewebepерfusion zu erhalten. Insofern ist die Verformbarkeit der Erythrozyten entscheidend für die Aufrechterhaltung des mikrovasculären Blutflusses und damit für die direkte Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Mannitol erhöht die Erythrozytenverformbarkeit und ermöglicht damit eine freiere Passage durch Kapillare und Arteriolen und verbessert hierdurch die Mikroperfusion. Im gleichen Sinne wirkt - als additiver Effekt - die Verringerung des Erythrozytenvolumens (MCV) als Folge der osmotischen Wirkung von Mannitol.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt darin, daß von der Blutviskosität die Prognose bei akut ischämischen Bedingungen abhängt.

5.2. Tierexperimentelle Ergebnisse

5.2.1. LITTLE (1980)

Wie schon erwähnt, führte LITTLE bei seinen Experimenten einen Mediaverschluß an Katzen bei erhaltenem Bewußtsein durch. Der dabei provozierte cerebrale Infarkt kann als gut vergleichbar angesehen werden mit den entsprechenden klinischen Situation beim Menschen.

In der Arbeit von 1980 überprüfte LITTLE an insgesamt 64 Versuchstieren zwei verschiedene Dosierungsformen von Mannitol hinsichtlich des therapeutischen Wirkungsprofils. Mannitol wurde einmal als Einzeldosis mit 1,2 g/kg KG verabreicht und im Vergleich dazu in einer sequentiellen Dosierung von 0,5 g/kg KG

Tabelle 9:

Versuchsanordnung, LITTLE (1980).
Anzahl der Versuchstiere (Katzen).

Therapieform	Dauer des arteriellen Verschlusses						
	30 Min.	1 Std.	3 Std.	6 Std.	12 Std.	48 Std.	Summe
unbehandelt	2	2	2	2	10	10	28
singuläre Dosis Mannitol	2	2	2	2	8		16
sequentielle Dosis Mannitol (bei 0,3,6,9 Std.)					10	10	20
							64

in dreistündigen Abständen. Die Einzeldosis wurde i.v. gegeben zum Zeitpunkt des Arterienverschlusses; die sequentielle Dosierung erfolgte ebenfalls beim Arterienverschluß und wurde nach drei, sechs und neun Stunden wiederholt. Als Kontrollgruppe dienten unbehandelte Katzen.

Die Dauer des Arterienverschlusses wurde variiert zwischen 30 Minuten und 48 Stunden. Untersucht wurden die morphologischen Veränderungen bei verschiedener Dauer der fokalen Ischämie und bei verschiedenen Dosierungen von Mannitol.

5.2.1.1. Singuläre Dosis Mannitol

Mit Beginn des arteriellen Verschlusses wurden 16 Versuchstiere mit einer singulären Dosis von 1,2 g/kg KG Mannitol behandelt, wobei die Dauer des arteriellen Verschlusses variiert wurde über 30 Minuten, 60 Minuten und drei, sechs und zwölf Stunden (s. Tabelle 9).

a. Neurologische Befunde

Wie bei den unbehandelten Katzen trat zunächst eine rechte Hemiparese auf. Nach drei- und sechsständigem Verschluß der A. cerebri media war gegenüber der Kontrollgruppe eine vorübergehende Besserung des neurologischen Status zu beobachten.

b. Makroskopische Befunde am Gehirn

An den acht Katzen, bei denen eine Ischämie bis zu einschließlich sechs Stunden provoziert wurde, war nur bei einem Versuchstier eine leichte Gehirnschwellung feststellbar. Bei den übrigen sieben Tieren zeigte sich keine sichtbare Schwellung. Starke Schwellungen waren hingegen nach zwölf Stunden bei sechs der acht Katzen zu beobachten.

c. Mikroskopische Befunde

Bezüglich der Veränderungen an Neuronen beschreibt LITTLE deutliche Erfolge der Mannitol-Behandlung bei Dauer der Ischämie bis zu sechs Stunden.

Bei den mit Mannitol behandelten Katzen war die neuronale Schädigung nach sechs Stunden des Arterienverschlusses geringer als nach 30 Minuten Arterienverschluß bei der unbehandelten Gruppe. Erst nach zwölfständiger Ischämie sind die pathologischen

Veränderungen in beiden Gruppen gleich stark ausgeprägt.

Daß die singuläre Dosis Mannitol das Auftreten irreversibler Schäden in den ersten sechs Stunden der Ischämie verhindern kann, dokumentieren auch die geringen Veränderungen an den Astrozyten und den Kapillaren.

Anschwellen der Astrozyten trat erst nach drei Stunden auf und blieb bis zur Dauer von sechs Stunden gering. Nach zwölf Stunden der Ischämie waren die Astrozyten der Mannitolgruppe vergleichbar stark angeschwollen wie bei der unbehandelten Gruppe bereits zwischen drei und sechs Stunden.

Obstruktion der Kapillaren konnte mit Mannitol in den ersten sechs Stunden des Arterienverschlusses verhindert werden. Der Kapillardurchmesser betrug im Infarktgebiet nach sechs Stunden durchschnittlich 6,0 mcm, gegenüber 6,5 mcm in der nichtbetroffenen Cortexhälfte. Obstruktion der Kapillaren mit Verengung des Durchmessers auf 4,5 mcm trat erst nach zwölf Stunden auf.

d. Blut-Hirn-Schranke

Im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe war die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für große Molekülkomplexe wie Evans blue bei der Mannitolgruppe während der ersten sechs Stunden des Infarktes deutlich geringer ausgeprägt. Nach zwölf Stunden allerdings war im Bereich der verschlossenen Hirnarterie ein Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke bei fünf der acht behandelten Katzen zu beobachten.

Gegenüber dem kleiner-molekularen Fluoreszein blieb die Blut-Hirn-Schranke bei den behandelten Tieren in den ersten sechs Stunden der Ischämie dicht. Auch hier ging der Effekt von Mannitol, verabreicht in einer singulären Dosierung, bei längerer Dauer des Arterienverschlusses zurück. Nach zwölf Stunden war die Permeabilität für Fluoreszein im kortikalen Bereich der verschlossenen Arterie stark erhöht.

5.2.1.2. Sequentielle Dosis von Mannitol

Im Vergleich mit einer einzigen Standarddosis von 1,2 g/kg KG, verabreicht zu Beginn des Arterienverschlusses, zeigten

wiederholte Infusionen von Mannitol in der Dosierung von 0,5 g/kg KG einen günstigeren und länger andauernden Effekt. Die kleinere Dosis Mannitol wurde in den ersten neun Stunden der Ischämie in dreistündigen Intervallen insgesamt viermal infundiert, und zwar jeweils zum Zeitpunkt null, drei, sechs und neun Stunden des Arterienverschlusses. Bei zehn Versuchstieren dieser Gruppe wurde die linke A. cerebri media über zwölf Stunden verschlossen, bei weiteren zehn Tieren für die Dauer von 48 Stunden (s. Tabelle 9).

a. Neurologische Befunde

Bei den meisten Katzen besserte sich der neurologische Status während der ersten zwölf Stunden der Ischämie. Eine Besserung des "klinischen Bildes" war bei vier von zehn Katzen auch noch nach 48 Stunden feststellbar.

b. Makroskopische Befunde

Eine sichtbare Hirnschwellung war nach zwölf Stunden nur bei einem Versuchstier zu beobachten; die anderen neun Tiere zeigten keine Anzeichen einer Schwellung. Nach 48 Stunden war das Gewebe im ischämischen Bereich hingegen deutlich geschwollen, wobei die Schwellung allerdings wesentlich milder war als bei den unbehandelten Tieren zum gleichen Zeitpunkt. In der Mannitol-Gruppe war eine Links-Rechts-Verschiebung der mittleren corticalen Strukturen von durchschnittlich 1 mm meßbar, wohingegen die mittleren corticalen Strukturen bei der unbehandelten Gruppe bereits nach sechs Stunden um durchschnittlich 2 mm nach rechts verschoben waren.

c. Mikroskopische Befunde

Übereinstimmend mit dem mildereren Verlauf der neurologischen Symptomatik, blieb bei der mit wiederholten Gaben von Mannitol behandelten Gruppe die histologische Struktur des neuronalen Gewebes besser erhalten.

LITTLE beschreibt bei neun der zehn Katzen ein nur geringes Anschwellen der Astrozyten bei zwölfstündiger Dauer der Ischämie. Lediglich bei einem Versuchstier dieser Gruppe waren die intracellulären Ödeme stark ausgeprägt. Nach 48 Stunden waren bei allen Tieren die Astrozyten stark angeschwollen, womit gleichzeitig der Zerfall von Neuronen vermehrt auftrat.

Bis zu zwölf Stunden konnte mit Mannitol eine bis zur Obstruktion führende Verengung der Kapillaren verhindert werden. Der Mittelwert der Kapillardurchmesser betrug im betroffenen Cortex 5,5 mm. Erst nach 48 Stunden wurde hier eine weitere Verengung mit Obstruktion der Gefäße beobachtet.

d. Blut-Hirn-Schranke

Im Vergleich mit der Versuchsgruppe, die eine singuläre Dosis Mannitol erhielt, zeigte sich bei den Katzen mit sequentieller Dosierung, daß die Blut-Hirn-Schranke länger intakt blieb. Bei sieben der zehn Katzen dieser Gruppe gab es nach zwölf Stunden des partiellen Verschlusses keine Durchlässigkeit der Gefäße für Evans blue.

Gegenüber Fluoreszein war die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nach zwölf Stunden zwar erhöht, aber weniger stark als bei der Gruppe mit singulärer Infusion.

Tabelle 10:

Ergebnisse von LITTLE (1980): 6 und 12 Stunden nach Verschluß der
A. cerebri media bei Katzen

	6 Stunden		12 Stunden	
	unbehandelt	singuläre Dosis Mannitol	singuläre Dosis Mannitol	sequentielle Dosis Mannitol
Besserung des neurologischen Status	nein	ja	nein	ja
Gehirnschwellung	stark	sehr gering	stark	sehr gering
Anschwellen der Astrozyten	stark	gering	stark	gering
Kapillardurchmesser (μm)	4,5	6,0	4,5	5,5
Obstruktion der Kapillaren	ja	nein	ja	nein
Permeabilität der Blut-Hirn- Schranke für Evans blue	stark erhöht	gering erhöht	stark erhöht	gering erhöht
Permeabilität der Blut-Hirn- Schranke für Fluorescein	stark erhöht	nicht erhöht	stark erhöht	nicht erhöht

e. Infarktgröße

LITTLE konnte in dieser Arbeit nachweisen, daß die Größe des Infarktgebietes durch Mannitol signifikant reduziert wird. Bei den zehn unbehandelten Katzen, bei denen über zwölf Stunden die A. cerebri media verschlossen wurde, zeigte sich ein Infarktgebiet, das 45 % der Oberfläche der betroffenen corticalen Hemisphäre umfaßte. Dieser Anteil der grauen Substanz mit irreversibler Gewebsschädigung vergrößerte sich bei 48-stündiger Ischämie auf 55 %.

Bei den zehn Tieren, die Mannitol in dreistündigen Intervallen infundiert bekamen, war die Infarktgröße nach zwölf Stunden mit 14 % der betroffenen Hemisphäre sehr viel geringer (Signifikanz: $p < 0,01$). Hier zeigte sich auch die sequentielle Dosierung von Mannitol gegenüber der singulären Dosis überlegen: Bei den Versuchstieren, die nur einmal Mannitol in der höheren Dosierung erhielten, waren 41 % der linken Hemisphäre nach zwölf Stunden irreversibel beschädigt.

Nach 48-stündiger Ischämie betrug der Anteil des infarzierten Gewebes bei den Tieren, die Mannitol in wiederholten Infusionen erhielten, durchschnittlich 33 % - gegenüber 55 % bei der unbehandelten Kontrollgruppe (Signifikanz: $p < 1,0$). In der Mannitolgruppe waren dabei die Ergebnisse nach 48 Stunden allerdings stark variabel: bei vier der zehn Versuchstiere blieb das Infarktgebiet unter 20% der Hemisphäre, während bei zwei Tieren der Anteil auf über 50% anwuchs.

Tabelle 11:

Tierexperimentelle Ergebnisse von LITTLE (1980):
Prozentualer Anteil der betroffenen Hemisphäre mit
irreversiblen Gewebsschäden in der grauen Substanz nach
Verschluß der A. cerebri media.

Infarktgröße

Dauer des arteriellen Verschlusses	12 Stunden	48 Stunden
Kontrollgruppe (unbehandelt)	45 %	55 %
Versuchsgruppe (sequentielle Dosierung von Mannitol)	14 %	33 %
Signifikanz	p 0.01	p 1.0

5.2.1.3. Kommentar

20%ige Mannitol-Lösung in der Dosierung von 1,2 g/kg KG i.v. konnte bei den Experimenten die Plasmaosmolalität für drei bis sechs Stunden erhöhen. Jede einzelne Dosis Mannitol von 0,5 g/kg KG erhöhte die Plasmaosmolalität für zwei bis drei Stunden. Bei der wiederholten Injektion der 0,5 g-Dosis konnte die Erhöhung der Plasmaosmolalität für die Dauer von zwölf Stunden aufrecht erhalten werden.

Die Dauer der Effekte von Mannitol scheint direkt mit der Dauer der erhöhten Plasmaosmolalität zu korrelieren. In dem Experiment von LITTLE konnte die in dreistündigen Abständen wiederholte Dosis von 0,5 g/kg KG die Schwere eines Hirninfarktes bei zwölfstündiger Ischämie signifikant reduzieren. Dabei war die Plasmaosmolalität über zwölf Stunden um durchschnittlich 15 mosm größer als bei den unbehandelten Tieren.

Die zunehmende Verengung der Kapillaren im ischämischen Cortex ist auch in anderen Experimenten mit akutem Verschuß der A. cerebri media bestätigt worden (LITTLE 1976, 1978; FISCHER 1977). Ob die Schwellung der Astrozyten allein verantwortlich ist für die Verengung der Kapillarlumina muß offen bleiben. LITTLE fand jedoch heraus, daß die Entwicklung des Hirnödems den Veränderungen an den Kapillaren vorausgeht. Damit stimmen auch die Ergebnisse von SYMON et al. (1979) überein, die die Folgen des Mediaverschlusses an Pavianen untersuchten. In der Arbeit von LITTLE wurde mit Mannitol das ischämische cerebrale Ödem abgeschwächt, und es wurden die Kapillaren offen gehalten. Daraus resultierte, daß die ischämischen neuronalen Schäden deutlich gemildert wurden.

LITTLE konnte außerdem nachweisen, daß mit wiederholter Dosierung von Mannitol die Infarktgröße vermindert wird. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind dabei derzeit noch nicht klar definierbar. Hypothetisch kann angenommen werden, daß Mannitol in der frühen Phase eines akuten Arterienverschlusses eine partielle Kompensation über Kollateralen in der ischämischen Zone ermöglicht. Hierdurch könnte der potentielle Infarkt in Form einer transitorischen ischämischen Attacke abgemildert werden.

Denkbar wäre, daß Mannitol durch die Hirndrucksenkung und die Zunahme der Hirndurchblutung die Ausbildung von Kollateralen begünstigt. Einen experimentellen Beweis für diese Hypothese gibt es aber bisher nicht.

5.2.2. YOSHIMOTO (1978)

YOSHIMOTO et al. führten 1978 eine experimentelle Untersuchung mit dem "thalamic infarction model" an Hunden durch. Bei 20 Versuchstieren wurden vier cerebrale Arterien simultan unterbunden, und zwar A. carotis interna, A. cerebri anterior, media und posterior. Die Dauer des Arterienverschlusses betrug 60 Minuten. Zehn Tiere erhielten 2 g/kg KG Mannitol unmittelbar vor dem arteriellen Verschuß. Eine Kontrollgruppe von zehn Tieren blieb unbehandelt. Geprüft wurde, ob Mannitol am ischämischen Hirngewebe die Ausbreitung eines Infarktes einschränken oder verhindern kann.

Am siebten Tag nach der Ischämie waren in der unbehandelten Kontrollgruppe bei sechs der zehn Tiere ein Infarkt histologisch feststellbar. Bei der Mannitolgruppe zeigte hingegen nur eins der zehn Tiere nach sieben Tagen einen Infarkt. Der Unterschied ist mit $p < 0,03$ statistisch signifikant.

Tabelle 12:

YOSHIMOTO (1978)

Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Mannitol-Gruppe
(jeweils 10 Versuchstiere) nach 60-minütigem Arterien-
verschluß am "thalamic infarction model" bei Hunden.

Infarktgebiet	Kontroll- Gruppe	Mannitol- Gruppe
Kein Infarkt im Thalamus	4	9
mehr als die Hälfte des Thalamus vom Infarkt betroffen	2	0
mehr als zwei Drittel des Thalamus vom Infarkt betroffen	4	1
Summe	10	10
Signifikanz	$p < 0.03$	

Das Experiment von YOSHIMOTO et al. belegt, daß Mannitol bei einer cerebralen Ischämie präventiv wirksam ist und die Ausbreitung eines Infarktes signifikant reduziert. In Übereinstimmung damit, konnten CANTU und AMES (1969) in experimentellen Arbeiten mit Ratten nachweisen, daß signifikant weniger Gefäßveränderungen nach einer akuten cerebralen Ischämie auftreten, wenn die Serumosmolalität durch Mannitol erhöht wird. YOSHIMOTO et al. stellten darüber hinaus noch fest, daß deutlich weniger EEG-Veränderungen bei den mit Mannitol behandelten Tieren nach den arteriellen Verschlüssen auftraten.

5.2.3. KAGAWA (1982)

Ebenso wie YOSHIMOTO (1978) verwendeten KAGAWA et al. (1982) das "thalamic infarction model" bei Hunden. Bei 40 Versuchstieren wurde rechts temporal eine Craniektomie durchgeführt und die Aa. carotis interna, cerebri anterior, cerebri media und cerebri posterior verschlossen. Die Dauer des Verschlusses betrug sechs Stunden. Nach diesem sechsständigem Verschuß wurde für eine Stunde eine Rezirkulation hergestellt und anschließend eine Autopsie-Untersuchung durchgeführt. Vier Grade eines hämorrhagischen Infarktes wurden nach makro- und mikroskopischen Kriterien definiert.

Die Versuchstiere wurden in vier Gruppen eingeteilt. Eine Kontrollgruppe blieb unbehandelt. Eine zweite Gruppe bekam 10 ml/kg KG Mannitol infundiert (das entspricht etwa der in den anderen Experimenten verwendeten Dosierung von 2 g/kg KG). Der Beginn der Mannitolapplikation wurde dabei mit 30, 60 und 120 Minuten nach dem Zeitpunkt der Arterienverschlüsse variiert. Gruppe 3 erhielt i.v. ein Fluor-Präparat; und in der Gruppe 4 wurden sowohl Fluor als auch Mannitol infundiert. Mit den Infusionen wurde in den Gruppen 3 und 4 jeweils 30 Minuten nach der Ischämie begonnen.

Alle Tiere der Kontrollgruppe zeigten erwartungsgemäß schwere hämorrhagische Infarkte. Mannitol vermochte das Ausmaß der

Infarkte deutlich zu mildern. Dieser Effekt von Mannitol stand jedoch in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Applikation. Wurde Mannitol 120 Minuten nach den arteriellen Verschlüssen infundiert, war die mildernde Wirkung nur noch gering. Dem Zeitfaktor muß sicherlich auch der klinischen Anwendung von Mannitol eine große Bedeutung zugemessen werden. Wenn eine längere Zeit nach Einsetzen der Ischämie verstreicht, hat die Anwendung von Mannitol nur noch geringen Nutzen. Eine solche kritische Grenze war in den Experimenten von KAGAWA der Zeitpunkt von 2 Stunden. Diese konkrete Markierung dürfte allerdings nicht ohne weiteres auf klinische Verhältnisse zu übertragen sein, denn es bleibt zu beachten, daß in dem Tierexperiment eine extrem starke Ischämie produziert wurde, die in dieser Ausprägung klinisch nicht zu erwarten ist. Insofern kann angenommen werden, daß Mannitol unter "klinischen Bedingungen" auch noch nach längeren Zeitspannen nach Eintreten der Ischämie effektiv ist. Bleibt man innerhalb dieser kritischen Zeitgrenzen, können mit der Mannitolbehandlung gute Ergebnisse bezüglich der Infarktprophylaxe erzielt werden. In den Experimenten von KAGAWA bekamen acht Tiere innerhalb einer Stunde nach dem Arterienverschluß Mannitol. Davon trat nur bei einem Versuchstier ein Infarkt in der Ausprägung wie bei den unbehandelten Kontrolltieren auf. Vier Tiere hatten mildere Grade eines Infarktes, und bei drei Tieren war weder makro- noch mikroskopisch ein Infarkt feststellbar. Signifikanzen wurden in dieser Untersuchung nicht berechnet.

Interessant sind bei KAGAWA die Ergebnisse mit der kombinierten Anwendung von Mannitol und Fluor-Verbindungen. Verwendet wurde das japanische Präparat 20% Fluosol-DA, das über Tropfinfusionen appliziert wurde. Es handelt sich dabei um eine Emulsion verschiedener Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen, wobei die wichtigsten Bestandteile Perfluordekan sowie Verbindungen von Fluor und Carbonsäuren sind. Dieses Präparat allein infundiert, ist bezüglich der Infarktprophylaxe völlig unwirksam. Sämtliche Tiere, denen nur das Fluor-Präparat verabreicht wurde, zeigten ohne Ausnahme die gleichen schweren hämorrhagischen Infarkte wie

die unbehandelte Kontrollgruppe. Wurde jedoch Mannitol mit den Fluor-Verbindungen kombiniert (erst Mannitol, dann 40 ml/kg KG Fluosol über 2 Stunden infundiert, dann wieder Mannitol), konnten beachtliche Erfolge erzielt werden:

Bei allen Tieren, die auf diese Weise behandelt wurden, blieben makroskopisch sichtbare Infarkte gänzlich aus. Aus diesen tierexperimentellen Ergebnissen leitet sich auch eine klinische Relevanz ab. SUZUKI et al. (1982) wendeten die gleiche Kombinationstherapie mit Erfolg bei Patienten mit cerebralen Infarkten an. Auf diese Arbeit soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

Welche Funktion hat nun dieses Fluor-Präparat?

Es ist in den 60iger Jahren entwickelt worden, um die Perfusion innerer Organe zu steigern. Die darin enthaltenden Verbindungen aus Fluor und Kohlenwasserstoffen sind Sauerstoffträger mit einer durchschnittlichen Molekülgröße von 0,1 μm ; sie sind damit also beträchtlich kleiner als Erythrozyten. Nach den Ergebnissen von KAGAWA et al. läßt sich die Hypothese aufstellen, daß diese extrem kleinen O_2 -Träger Sauerstoff in die ischämischen Gebiete transportieren können, und zwar unter Bedingungen, unter denen Erythrozyten dazu nicht mehr in der Lage sind. Wenn diese Hypothese zutrifft, könnten mit dem Fluor-Präparat irreversible Schäden im ischämischen Gewebe vermieden werden. Die Entwicklung der primär-reversiblen Zellschädigung - inform einer Störung des Funktionsstoffwechsels - zu einer irreversiblen Schädigung - inform einer Störung des Erhaltungsstoffwechsels - ließe sich also rechtzeitig unterbinden, in dem die Sauerstoffversorgung in dem betroffenen Gewebe wiederhergestellt wird.

Die Kombination von Mannitol und Fluosol wurde bereits von SUZUKI (1980 a) im Tierexperiment beim cytotoxischen Hirnödem erfolgreich angewendet (Kapitel 4.2.). SUZUKI konnte nachweisen, daß der Effekt dieser Substanz gesteigert wird, wenn zusätzlich noch Sauerstoff inhaliert wird. Der Grund dafür liegt darin, daß die Sauerstoffkapazität der Fluor-Substanz vom PO_2 des Blutes abhängt und mit dem PO_2 linear ansteigt. Die Effektivität des Sauerstoffträgers ließe sich daher maximieren, wenn gleichzeitig

eine hohe Konzentration von Sauerstoff inhaliert wird. Die Ergebnisse von KAGAWA sind jedoch in diesem Punkt nicht eindeutig. Von sieben Tieren, bei denen die Kombination von Mannitol und Fluosol angewendet wurde, inhalierten vier Versuchstiere zusätzlich Sauerstoff in hoher Konzentration; der PO₂ wurde dabei auf Werten über 300 mmHg gehalten. Bei drei Tieren wurde - unter ansonsten gleichen Bedingungen - die zusätzliche Sauerstoffzufuhr weggelassen. Es zeigte sich, daß die Sauerstoff-Inhalation keinen weiteren Nutzen hat. Der prophylaktische Schutz von Mannitol und Fluosol bezüglich der Infarktgröße wurde durch Erhöhung des arteriellen PO₂ nicht gesteigert. Da insgesamt die Fluor-Substanz speziell beim cerebralen Infarkt noch wenig untersucht ist, sind weitere experimentelle Ergebnisse notwendig, um die Frage zu beantworten, ob eine zusätzliche Sauerstoff-Inhalation notwendig ist oder nicht.

5.2.4. MIZOI (1981)

Ähnliche Ergebnisse wie bei KAGAWA wurden bei der Untersuchung von MIZOI et al. (1981) erzielt. MIZOI testete ebenfalls die kombinierte Anwendung von Mannitol und einer Fluor-Kohlenstoff-Emulsion bei ausgedehnten ischämischen Hirnläsionen. Verwendet wurde das "canine model of complete ischaemic brain regulated with a perfusion method", wobei der arterielle Blutfluß einer cerebralen Hemisphäre mit Hilfe einer Perfusionspumpe experimentell reguliert werden kann.

MIZOI untersuchte die Veränderungen der EEG-Wellen bei acht Hunden. Es wurden vier Gruppen mit je zwei Versuchstieren gebildet. Gruppe 1 blieb unbehandelt, Gruppe 2 erhielt 10 ml/kg KG Mannitol, Gruppe 3 bekam 20 ml/kg KG Fluor-Kohlenstoff-Emulsion, und in der Gruppe 4 wurde Mannitol zusammen mit der Fluor-Emulsion infundiert. Wie bei KAGAWA und SUZUKI wurde das japanische Präparat 20% Fluosol-DA verwendet, das als wesentliche Bestandteile Verbindungen von Fluor mit gesättigten

Kohlenwasserstoffen erhält und das als Sauerstoffträger fundiert. Anders als beim Hämoglobin ist die O₂-Dissoziation der Fluor-Emulsion linear abhängig vom CO₂. Um die Effektivität des Sauerstoffträgers zu erhöhen wurde bei allen Versuchstieren über Sauerstoffinhalation der CO₂ auf 300 mmHg gehalten.

Es wurde eine Ischämie einer cerebralen Hemisphäre produziert, in dem die Blutzufuhr auf 10% der Ausgangswertes reduziert wurde. Unmittelbar vor der Reduktion des Blutflusses wurden in den Gruppen 2 bis 4 die genannten Substanzen appliziert. Die Dauer der Ischämie betrug 60 Minuten. Danach wurde die ursprüngliche Strömungsgeschwindigkeit des Blutes wiederhergestellt. Während des gesamten Verlaufes des Experimentes wurden Veränderungen der elektrischen Hirnströme aufgezeichnet.

Bei der unbehandelten Kontrollgruppe zeigte sich im EEG-Bild nach Eintreten der Ischämie eine komplette Dämpfung der elektrischen Aktivitäten im Bereich der betroffenen Hemisphäre. Auch nach dem reflow waren keine Veränderungen dieses Zustandes zu bemerken.

In der Mannitol-Gruppe gab es nach der Reduktion des Blutflusses ebenfalls eine Verminderung der elektrischen Aktivität, es kam aber nicht zu einer kompletten Dämpfung. Nach Eintreten der Rezirkulation waren bei den Mannitol-Tieren niedrig frequente EEG-Wellen feststellbar. Darüber hinaus gab es aber auch nach zwei und vier Stunden keine weiteren Verbesserungen des Zustandsbildes.

Ebenso waren bei der Fluosol-Gruppe nach der Rezirkulation geringe elektrische Aktivitäten wieder meßbar. Die Ergebnisse waren ähnlich wie bei Mannitol.

Eine deutliche Verbesserung zeigte sich demgegenüber, denen Mannitol und Fluosol kombiniert verabreicht wurde. Messungen zwei und drei Stunden nach der Rezirkulation ergaben ausgeprägte Hirnstroaktivitäten. Wenngleich sich hochfrequente Wellen nicht wiedereinstellten, wurde doch nahezu die Stärke der elektrischen Aktivität vor Eintreten der Ischämie wieder erreicht. Mit der kombinierten Anwendung von Mannitol und Fluosol konnten also die elektrischen Hirnströme im ischämischen Gebiet nahezu vollständig wieder hergestellt werden.

Obwohl die genaue Interaktion von Mannitol und den Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen im einzelnen noch nicht untersucht ist, sprechen die Ergebnisse der japanischen Autoren (MIZOI, KAGAWA, SUZUKI) eindeutig für den Nutzen einer solchen Kombinationstherapie beim ischämischen Hirninfarkt. Als Erklärung bietet sich die These an, daß Mannitol über die osmotische Leistung die Destruktion der Zellmembranen weitgehend verhindert, während der additive Effekt des Sauerstoffträgers darin besteht, daß er eine bessere O₂-Versorgung im ischämischen Gebiet ermöglicht.

5.2.5. Zusammenfassung

Zusammenfassend sollen noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen festgehalten werden.

1. Im Vergleich mit unbehandelten Tieren läßt sich über die Behandlung mit Mannitol beim ischämischen Hirninfarkt eine deutliche Verbesserung des neurologischen Status erzielen.

2. Das cytotoxische Hirnödem wird durch Mannitol signifikant reduziert. Dieser Effekt scheint allerdings an die Dauer des osmotischen Gradienten gebunden zu sein.

3. Bei der Mannitol-Therapie werden die Kapillaren im ischämischen Gebiet offengehalten; die Obstruktion der Mikrozirkulation kann dadurch verhindert werden. Wesentlich scheint hier das geringe Anschwellen der perikapillar gelegenen Astrozyten unter Mannitol zu sein.

4. Die Anwendung von Mannitol führt zu einer signifikant geringeren Größe des Infarktgebietes.

5. Unter Mannitol treten mildere Grade eines ischämischen Hirninfarkts auf.

6. Die im EEG meßbaren elektrischen Aktivitäten lassen sich mit Mannitol weitgehend wiederherstellen.

7. Die protektiven Effekte von Mannitol werden entscheidend gesteigert, wenn Mannitol in einer sequentiellen Dosierung verabreicht wird.

3. Die protektiven Effekte werden maximiert, wenn Mannitol in Kombination mit einer chemischen Substanz, die als Sauerstoffträger fungieren kann, infundiert wird.

5.3. Klinische Ergebnisse

Eine Beurteilung von Mannitol bei der Therapie des Schlaganfalls ist heute mit Sicherheit noch nicht möglich. Die tierexperimentellen Untersuchungen sprechen zwar überwiegend für eine solche Therapie, es liegen aber bisher nur extrem wenig klinische Ergebnisse vor. Das Fehlen überzeugender klinischer Studien über die Anwendung von Mannitol beim cerebrovasculären Insult weist auf die Schwierigkeit entsprechender Untersuchungen hin. Die Verhältnisse werden durch eine Vielzahl von Faktoren kompliziert. So ist das Stadium des Insultes von entscheidender Bedeutung. Handelt es sich um eine Störung des Erhaltungs- oder des Funktionsstoffwechsels, ist die Bluthirnschranke noch intakt oder bereits zusammengebrochen, handelt es sich um ein Endstrombahngebiet, oder existiert bereits eine Versorgung über Kollaterale? Der Beginn der Therapie im zeitlichen Verhältnis zum Infarktgeschehen kann entscheidende Bedeutung für die Wirksamkeit haben. Auch die Schwere des Insults modifiziert die therapeutischen Möglichkeiten und Notwendigkeiten. Ein schwerer Infarkt mit Einklemmungserscheinungen hat sicherlich andere Bedingungen als ein kleiner Kapselinfarkt ohne Hirndrucksteigerung.

Die biologischen Abläufe in einem vom Infarkt betroffenen Gehirn werden darüber hinaus von einer Vielzahl von Parametern modifiziert. Faktoren wie PO₂, Temperatur, arterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck, Hämatokrit und eine Vielzahl heute routinemäßig eingesetzter Medikamente beeinflussen nachgewiesenermaßen den Verlauf.

CANDELISE (1975) verglich retrospektiv die 10-Tage-Überlebensrate

von 227 Schlaganfallpatienten, die zwischen 1965 und 1974 in der Neurologische Klinik der Mailänder Universität aufgenommen wurden. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach drei Kriterien:

1. Klinisches Bild eines kompletten Schlaganfalls,
2. Behandlungsbeginn innerhalb von 24 Stunden nach Eintreten des Schlaganfalls,
3. es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die vorher noch keinen cerebrovaskulären Insult erlitten hatten.

Von den 227 Patienten erhielten 64 keine spezielle antiödematöse Therapie; 88 bekamen Dexamethason in einer Dosierung zwischen 4 und 16 mg/Tag (Mittelwert 8 mg/Tag) in den ersten sieben Tagen; eine dritte Gruppe von 75 Patienten erhielt dieselbe Dosis Dexamethason und zusätzlich während der ersten drei oder vier Tage je 250 ml 20%iges Mannitol. Bei einem Körpergewicht von 70kg entspricht das einer Dosierung von etwa 0,7g/kg KG. Die Patienten wurden weiterhin statistisch klassifiziert nach Alter (über oder unter 65 Jahre), nach Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Comas sowie danach, ob sie die ersten 10 Tagen überlebten oder nicht. Die Ergebnisse fassten CANDELISE et al. in der folgenden 4-dimensionalen Kontingenz-Tafel zusammen:

Tabelle 13

Ergebnisse von CANDELISE et al. (1975).
10-Tage-Überlebensrate bei 227 Schlaganfallpatienten.

Therapie	Alter	ohne Koma			mit Koma		
		überlebt	verstorben	Summe	überlebt	verstorben	Summe
keine (64)	< 65	3	10	13	23	3	26
	≥ 65	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>14</u>	<u>5</u>	<u>19</u>
Summe		5	14	19	37	8	45
Dexamethason (88)	< 65	5	9	14	25	5	30
	≥ 65	<u>4</u>	<u>12</u>	<u>16</u>	<u>21</u>	<u>7</u>	<u>28</u>
Summe		9	21	30	46	12	58
Dexamethason plus Mannitol (75)	< 65	5	5	10	15	4	19
	≥ 65	<u>8</u>	<u>15</u>	<u>23</u>	<u>12</u>	<u>11</u>	<u>23</u>
Summe		13	20	33	27	25	42

Die drei Therapievarianten ergaben in der Studie von CANDELISE keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Es ist aber zu beachten, daß die Arbeit retrospektiv ist und die Schwere des Infarkts nicht berücksichtigt. Die Untersuchung hat zudem den Nachteil, daß das Kriterium für den Therapieerfolg, nämlich die 10-Tage-Überlebensrate, ein äußerst grober Parameter ist, der wenig differenzierte Aussagekraft besitzt. Die klinische Erfahrung, die von den Autoren in der Diskussion wiedergegeben wird, daß nämlich speziell jüngere Patienten nach Carotis-Verschluß oder cerebraler Embolie positiv auf Mannitol reagieren, fällt durch das grobe Raster dieser Statistik. Daß Mannitol in dieser Untersuchung keinen signifikanten Effekt zeigt, dürfte zudem darauf zurückzuführen sein, daß die Dosierung von 250 ml/Tag, entsprechend etwa 0,7 g/kg KG, zu gering ist. In den tierexperimentellen Arbeiten mit günstigen Ergebnissen für Mannitol (LITTLE, SUZUKI, YOSHIMOTO, KAGAWA, MIZOI) wurde die etwa dreifache Dosis verwendet. Wie schon mehrfach dargestellt, ist die Wirkung von Mannitol abhängig von der Errichtung eines osmotischen Gradienten. Dieser läßt sich wahrscheinlich mit der von CANDELISE gewählten Dosierung nicht ausreichend herstellen.

Der gleiche Einwand, nämlich die zu geringe Dosierung, läßt sich bei der Studie von SANTAMBROGIO et al. (1978) erheben. Auch hier ist die tägliche Infusionsmenge von 0,8 bis 0,9 g/kg KG offenbar zu gering. SANTAMBROGIO untersuchte 300 Schlaganfallpatienten, die 1974 und 1975 an einer Mailänder Poliklinik aufgenommen wurden. Für die Studie wurden 166 Patienten berücksichtigt, bei denen die Diagnose eines kompletten ischämischen cerebralen Insults nach klinischen Parametern gestellt werden konnte. Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit hämorrhagischem Insult, mit transitorischen ischämischen Attacken, mit cerebraler Embolie sowie Patienten, bei denen die Apoplexie nicht sicher klassifizierbar war. Die Patienten mit ischämischer Apoplexie wurden bei der Klinikaufnahme in eine von vier Behandlungsgruppen eingeteilt: Gruppe A erhielt eine konventionelle supportive Therapie (Elektrolytlösungen, Antibiotika, bei Bedarf Digitalis,

Diuretika, etc.). Gruppe B bekam die gleiche Therapie, jedoch zusätzlich noch ein Mischpräparat mit drei verschiedenen Alkaloiden, wobei täglich 1,8 mg von jedem Alkaloid verabreicht wurde. Gruppe C bekam zusätzlich zur Basistherapie Corticosteroide in einer Dosierung von 24 mg Dexamethason pro Tag. Gruppe D erhielt über die Therapie von Gruppe A hinaus 20%iges Mannitol in einer Dosierung von 0,8 bis 0,9 g/kg KG. In allen Gruppen wurde mit der Behandlung zwischen 3 und 24 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik begonnen. Der Verlauf wurde über 10 Tage beobachtet. Verlaufskontrollen wurden jeweils am 1., 2., 4., 7. und 10. Tag durchgeführt. Dabei wurde jeder Patient nach 50 spezifischen klinischen Aspekten bewertet (Bewußtheitsgrad, sprachliche, motorische, sensorische Funktionen). Entsprechend dieser Bewertungen wurden Punktzahlen ermittelt, die dann über den Beobachtungszeitraum den Kategorien "gebessert", "unverändert" oder "verschlechtert" zugeordnet werden konnten. Die Untersuchung erbrachte folgende Ergebnisse:

Tabelle 14

Ergebnisse von SANTAMBROGIO et al. (1978). Therapie mit Alkaloiden, Corticosteroiden und Mannitol bei 166 Patienten mit ischämischen cerebralen Infarkten.

Therapiegruppen	Anzahl der Patienten
Gruppe A (Kontrollgruppe)	41
gebessert	14
unverändert	9
verschlechtert	18
Gruppe B (Alkaloide)	41
gebessert	15
unverändert	8
verschlechtert	18
Gruppe C (Corticosteroide)	48
gebessert	15
unverändert	14
verschlechtert	19
Gruppe D (Mannitol)	36
gebessert	12
unverändert	8
verschlechtert	16

Die statistische Überprüfung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Therapieformen. Bezüglich Mannitol läßt sich daraus schlußfolgern, daß singuläre Infusionen in einer Dosis unter 1 g/kg KG/Tag bei der Infarkttherapie offensichtlich ineffektiv sind. Wie bereits erwähnt, lagen die Dosierungen bei erfolgreicher Anwendung von Mannitol im Tierexperiment höher. Außerdem wurde mehrfach (speziell bei LITTLE, 1980) die Überlegenheit sequentieller Dosierungen (etwa in dreistündigen Intervallen) festgestellt.

Positive Ergebnisse bei der klinischen Anwendung erzielten SUZUKI et al. (1982). SUZUKI gehört zu den japanischen Autoren, die seit 1969 Forschungsarbeit mit Mannitol leisten und speziell die Anwendungsmöglichkeiten bei schweren cerebrovasculären Insulten untersucht haben. Diese Autoren um KAGAWA, MIZOI, SUZUKI, YOSHIMOTO u.a. haben seit 1980 die erfolgreiche Kombination von Mannitol mit einem Sauerstoffträger bei gleichzeitiger Sauerstoffinhalation beschrieben. In der bisher letzten Veröffentlichung von 1982 berichten SUZUKI, YOSHIMOTO et al. von einer erfolgreichen klinischen Anwendung dieser Kombinationstherapie beim akuten cerebralen Infarkt. Es wurden acht Infarktpatienten im akuten Stadium behandelt; das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre bei einer Geschlechterverteilung von 5 männlich zu 3 weiblich. Bei fünf Patienten war die A. cerebri media verschlossen, bei drei die A. carotis interna. Der Therapieplan sah neben der Infusion von Mannitol und einem Fluor-Präparat als Sauerstoffträger eine chirurgische Gefäßrekonstruktion vor. Mit der Applikation von Mannitol konnte zwischen 3 und 16 Stunden nach Eintreten des Schlaganfalls begonnen werden. Mannitol wurde dabei einer Dosis von 10 ml/kg KG (entsprechend etwa 2 g/kg KG) so früh wie möglich infundiert, und diese Infusion wurde in 2-stündigen Abständen noch zweimal wiederholt. Insgesamt wurden also 6 g/kg KG Mannitol verabreicht. Die Dosis liegt damit erheblich höher als bei den erfolglosen Anwendungen von CANDELISE (1975) und SANTAMBROGIO (1978), die in der Dosierung jeweils unter 1 g/kg KG blieben.

SUZUKI et al. gaben nach der Mannitol-Infusion jeweils zweimal die gleich Menge eines Fluor-Präparates, das als Sauerstoffträger fungiert. Der PO₂ wurde über Sauerstoff-Inhalation zwischen 200 und 300 mmHg gehalten. Nach den Infusionen wurde die chirurgische Gefäßrekonstruktion durchgeführt, die in allen Fällen in einem arteriellen Bypass zwischen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media bestand. Präoperativ wurden Grade der Bewußtseinsstörung sowie Störungen der motorischen Funktionen bestimmt und postoperativ zwei Monate später damit verglichen. In vier Fällen konnten hervorragende Ergebnisse erzielt werden. Die präoperativ vorhandenen Bewußtseinsstörungen und Paresen bildeten sich vollständig zurück; die Patienten konnten zwei Monate nach der Operation ohne Behinderungen produktiv leben. Bei zwei der acht Patienten hatten sich die präoperativen Paresen nicht vollständig zurückgebildet; diese Patienten waren aber trotz leichter motorischer Behinderung - bei Fehlen jeglicher Bewußtseinsstörungen - in der Lage, ein produktives Leben wieder aufzunehmen. Bei den zwei weiteren Patienten waren die Therapieerfolge nur mäßig; diese Patienten behielten leichte Bewußtseinsstörungen und waren zwei Monate postoperativ nicht wieder arbeitsfähig; die betroffenen Extremitäten dieser Patienten waren nach der Behandlung in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt, die grobe Kraft war auf 25% limitiert.

SUZUKI et al. konnten also bei sechs der acht Patienten, die jeweils nach einem ischämischen Insult schwere motorische Ausfälle hatten, sehr gute Erfolge erzielen. Wie bereits vorher von dieser Forschergruppe tierexperimentell erprobt, wurde Mannitol zusammen mit einem Fluor-Präparat verabreicht. Mit dieser Kombinationstherapie konnte experimentell auch bei schwersten Ischämien eine Infarktprophylaxe erzielt werden. Die Autoren gehen in ihren theroretischen Überlegungen davon aus, daß Mannitol bei einer Ischämie einen protektiven Effekt auf das Hirngewebe hat, während die Fluor-Verbindungen Sauerstoff zum ischämischen Gebiet transportieren. Wegen der geringen Größe der Fluor-Stoffe wird angenommen, daß sie das Hirngewebe unter Bedingungen mit Sauerstoff versorgen können, unter denen

Erythrozyten dazu nicht mehr in der Lage sind - z.B. wenn Arteriolen infolge der Ischämie kollabieren. Die Forschungsarbeit mit Mannitol in Kombination mit einem potenten Sauerstoffträger steckt noch in den Anfängen, aber die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, daß mit dieser kombinierten Anwendung die Entwicklung eines cerebralen Infarkts gebremst und eine progrediente Verschlechterung sowie irreversible Schäden nach einem Insult für eine bestimmte Zeit vermieden werden können. Es lag daher nahe, eine chirurgische Gefäßrekonstruktion zu versuchen während der Zeitspanne, in der die Chemotherapie wirkungsvoll ist.

Die Gefäßrekonstruktion in Form eines arteriellen Bypass zwischen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media erfolgte bei SUZUKI zwischen 11 und 20 Stunden nach Eintreten des Gefäßverschlusses. In der Regel ist ein derartiger chirurgischer Eingriff zu diesem Zeitpunkt kontraindiziert wegen der Gefahr eines Hirnödems oder einer intraoperativen Hämorrhagie. Die Operation hatte auch bei drei der acht Patienten ein Ödem zur Folge, aber nur in einem dieser drei Fälle verlief das Ödem progredient und führte zu einer Verschlechterung des neurologischen Status. Bei einem der acht Patienten trat ein hämorrhagischer Infarkt im Bereich der Basalganglien auf, der aber symptomatisch stumm blieb.

Es kann hier sicherlich keine abschließende Beurteilung über die klinischen Anwendungsmöglichkeiten von Mannitol beim cerebralen Infarkt abgegeben werden. Die Ergebnisse von SUZUKI et al. zeigen aber, daß eine solche Anwendung erfolgreich sein kann. Dies müßte durch weitere Untersuchungen bestätigt werden. Der Einsatz von Mannitol bei der Infarkttherapie scheint nach derzeitigem Kenntnisstand sinnvoll zu sein, wenn Mannitol in ausreichender Dosierung (d.h. 2g oder 10 ml/kg KG) bei wiederholter Infusion (d.h. 3 x in 2- bis 3-stündigen Intervallen) sowie innerhalb der ersten 10 Stunden nach Eintreten des Infarkts verabreicht wird. Erfolgsversprechend ist insbesondere die Kombination von Mannitol mit einem Sauerstoffträger.

6. Unerwünschte Wirkungen von Mannitol

Vorteilhaft bei der Mannitoltherapie ist, daß ernsthafte Nebenwirkungen in der Regel ausbleiben. Dennoch ist speziell bei der hochdosierten Applikation, die bei einer effektiven Behandlung des ischämischen Insults notwendig ist, auf mögliche Komplikationen zu achten.

6.1. Hypovolämie

Die Wirkung von Mannitol an der Niere besteht in der Erzeugung einer osmotischen Diurese durch Verminderung der tubulären Wasserresorption. Mannitol wird glomerulär filtriert, aber aus dem Tubulusharn nicht rückresorbiert; dadurch wird Wasser osmotisch im Tubuluslumen gebunden. Da die distalen Nephronabschnitte größere Konzentrationsänderungen nicht mehr zu leisten vermögen, steigt unter Mannitol das Endharnvolumen an. Hieraus erklärt sich die Gefahr einer Hypovolämie mit Hämokonzentration. Zur Vermeidung einer Exsikkose ist daher unbedingt eine Kontrolle der Wasserbilanz und gegebenenfalls eine Substitution von Flüssigkeit erforderlich.

6.2. Elektrolyte

Besonderer Beachtung bedürfen die Elektrolyte während der Mannitol-Therapie. Mit der verminderten tubulären Wasserresorption im Nephron kommt es gleichzeitig zu reduzierter Natrium- und Chloridresorption im proximalen Tubulus. Es gelangt mehr Natrium in das distale Nephron, und es steigt die Kalium- und Wasserstoffionenausscheidung. Hyponatriämie, Hypokaliämie und Alkalose können entstehen. Nicht selten führt eine forcierte Diurese insbesondere zur Hypokaliämie, die eine entsprechende Substitution erforderlich macht. Auf eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte ist daher zu achten.

6.3. Volumenbelastung

Der osmotische Effekt von Mannitol im Serum bewirkt eine Phase der Hypervolämie, bevor die renale Ausscheidung in Gang kommt. Dies kann bei Herzinsuffizienz zu schweren Komplikationen führen. Cardial insuffiziente Patienten bzw. Patienten mit pulmonaler Kongestion können durch die Volumenbelastung dekomensieren. Spezielle Probleme ergeben sich, wenn trotz entsprechender Mannitol-Zufuhr eine Diurese nicht in Gang kommt. Bei Oligurie oder Anurie käme es zu einer anhaltenden Volumenexpansion mit entsprechender Mehrbelastung für Herz und Kreislauf. Es ist daher sinnvoll, zunächst mit einer Testdosis das Ansprechen der Niere zu überprüfen, bevor eine größere therapeutische Dosis gegeben wird. Mit Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist eine relative Kontraindikation für Mannitol gegeben. Bei entsprechend gefährdeten Patienten könnte man in der Osmotherapie auf Sorbitol ausweichen, da Sorbitol - im Gegensatz zu Mannitol - im Intermediärstoffwechsel umgesetzt wird und daher auch bei akutem Nierenversagen metabolisierbar wäre.

6.4. Laktatspiegel

SPRING (1980) untersuchte den Einfluß von Osmotherapeutika auf die Laktat-Pyruvat-Konzentration im Blut an 43 Hirntumormpatienten. Unter ansonsten gleichen Bedingungen bekamen 16 Patienten 1,0g/kg KG Mannitol, 15 Patienten erhielten die gleiche Dosis Sorbitol, und 12 Patienten dienten als Kontrollgruppe, denen keine Osmotherapeutika verabreicht wurden. Unter Mannitol kam es zu einem allmählichen Anstieg des Laktatspiegels, der nach vier Stunden hoch signifikant war und danach wieder abfiel. Der Laktatspiegel stieg unter Sorbitol stärker, schneller und anhaltender. Darüber hinaus führte Sorbitol gleichzeitig zu einer metabolischen Azidose. Bei Mannitol blieb demgegenüber der Säure-Base-Haushalt, abgesehen von der erhöhten Laktat-Konzentration, unbeeinflusst. Der Pyruvat-Spiegel änderte sich nur geringfügig,

so daß der Laktat-Pyrovat-Koeffizient anstieg.

Wodurch es bei Mannitol zu einer Laktaterhöhung kommt, ist unklar, denn Mannitol wird nicht verstoffwechselt und ausschließlich über die Niere ausgeschieden. Einleuchtender ist dahingegen die Zunahme der Laktat-Konzentration bei Sorbitol. Sorbitol wird in der Leber metabolisiert und geht in den Fruktose-Stoffwechsel ein, wobei als Endprodukt des anaeroben Stoffwechsels Laktat entsteht. Die durch die Osmotherapie bedingte Erhöhung des Laktatspiegels verschlechtert die Stoffwechselsituation. Wenngleich Mannitol - im Gegensatz zur Sorbitol - nicht direkt zu einer metabolischen Azidose führt, so kann dennoch die Therapie mit Mannitol-Infusionen problematisch werden, wenn die durch die Therapie induzierten Stoffwechselveränderungen nicht berücksichtigt werden. Eine bereits bestehende Laktazidose oder eine generelle Azidose, Schockzustände oder Diabetes mellitus sind als Risikofaktoren anzusehen.

6.5. Viskosität

Inwieweit Veränderungen in der Viskosität bedeutsam sind, muß Gegenstand von Spekulationen bleiben. Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck werden gewöhnlich eher negativ bilanziert. Die Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom Hämatokrit ist nachgewiesen. Es muß somit befürchtet werden, daß die Mikrozirkulation durch einen Anstieg des Hämatokrit nach forcierter Diurese negativ beeinflusst wird. Eine rasche Reinfusion zur Wiederherstellung eines "normalen" Hämatokrit führt jedoch möglicherweise zu einer Aufhebung des osmotischen Gradienten und damit zu einem Verlust der Mannitol-Wirkung. Diese Befürchtung wird gestützt durch die Untersuchungen von LITTLE (1978 und 1979). Im selben Versuch konnte LITTLE allerdings auch zeigen, daß trotz einer Steigerung des Hämatokrit von 12% über dem Ausgangswert keine Obstruktion der Mikrozirkulation stattfand. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit jedoch noch unklar.

6.6. Rebound-Phänomen

Aus der K_{ra} des Harnstoff und der Glukose ist das Phänomen des Rebound-Effekts bei osmotisch wirksamen Substanzen bekannt geworden. Gemeint ist damit der intrakranielle Druckanstieg nach Osmotherapie über den Ausgangswert hinaus infolge einer Umkehr des osmotischen Druckgradienten durch Permeation des Substrates in den Intrazellulärraum. Einen (unvollständigen) Überblick über die in der Literatur berichteten Rebound-Effekte bei Anwendung hyperosmolarer Lösungen gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 15

Substanzen, bei denen in hypertoner Lösung ein Rebound-Effekt festgestellt wurde.

Substanzen	Autoren
Glukose	BROWDER (1930) BULLOCK (1935)
Harnstoff	LANGFITT (1961) McQUEEN (1964) SHENKIN (1965) LANGFITT (1968)
Glycerin	GUISADO (1975)
Mannitol	ELKINTON (1947) SCHWARTZ (1950) McQUEEN (1964) JOHNSTON (1972) JAMES (1977)

Das Vorliegen eines echten Rebound-Effekts ist insbesondere für Mannitol mehrfach angezweifelt worden. JAVID et al. (1964) kamen nach Überprüfung mehrerer Arbeiten, in denen ein Rebound-Effekt in der Literatur beschrieben wurde, zu dem Schluß, daß dieses Phänomen insgesamt eher selten auftritt und meist zu Unrecht unterstellt wird. Sie schlugen vor, den Begriff enger zu definieren und ihn nur für die Fälle zuzulassen, in denen eine Erhöhung des ICP über den Ausgangswert hinaus unmittelbar nach der Injektion auftritt. Über den Initialwert erhöhte ICP-Werte, die erst Stunden nach Verabreichung der Substanz beobachtet werden, sollen nach JAVID nicht diesem Phänomen zugerechnet werden, da nur solche Substanzen einen echten Rebound bewirken, die schnell in die Zelle eindringen können.

Nach SHENKIN (1965) scheint jedoch ein Eindringen in die Zelle für Mannitol nicht möglich zu sein.

Daß dennoch nach Mannitolinfusionen ein Anstieg des ICP nach vorübergehendem Druckabfall wieder auftritt, kann nach REULEN (1965) darauf zurückgeführt werden, daß hierbei lediglich Gewebswasser entzogen wird, während das vermehrte Natrium nicht beeinflußt wird. Ähnlich argumentieren KÜNNER et al. (1973), die den raschen Wiederanstieg des ICP auf unterlassene oder unzureichende Diuretika-Applikation nach der Mannitolinfusion zurückführen.

In vielen Fällen geht der intracranielle Druck nicht mehr auf den Ausgangswert zurück. Hier ist es dann anscheinend gelungen, durch Senkung des ICP den Circulus vitiosus von Hirnödem - Hirndurchblutungsverminderung - Laktazidose - Vasoparalyse - Hirnödem zu durchbrechen. Wenn in anderen Fällen der Erfolg weniger günstig ausfällt, so mag das am Nachlassen des Therapieeffektes bei mittlerweile fortgeschrittenem Grundprozeß liegen, ohne daß hierfür ein klassischer Rebound-Effekt infolge Umkehr des osmotischen Gradienten angenommen werden muß.

SISSON konnte 1971 mit Isotopen nachweisen, daß Mannitol die Blutbahn nicht verläßt. Es ist jedoch die Frage nicht vollständig geklärt, ob dies auch beim Infarkt Gültigkeit hat. SIEMKOWICZ (1981) konnte allerdings im Tierexperiment mit Ratten nachweisen, daß es nicht zu einer Aufnahme von Mannitol in das Hirngewebe

nach einer cerebralen Ischämie von 10 min. Dauer kommt. Die Permeabilität der cerebralen Kapillarendothelien wird durch eine Ischämie von 10 min. nicht so geschädigt, daß Moleküle von der Größe des Mannitols die Blut-Hirn-Schranke passieren könnten. SIEMOWICZ bestätigte damit die Ergebnisse von ITO (1976), der feststellte, daß sich die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nach kurzer Ischämie gegenüber Molekülen in der Größenordnung von Mannitol nicht verändert.

6.7. Hämorrhagische Infarzierung

Die Gefahr einer Komplikation ist durch die Steigerung der Hirndurchblutung bei der Osmotherapie gegeben. Tierexperimentell wurde nach Harnstoffinfusionen die Rate an subduralen Hämatomen von 10 auf 88 % gesteigert (BOUZARTH, 1966). MARSHALL publizierte 1962 einen Fall eines spontanen subduralen Hämatoms nach Harnstoffinfusionen. Bei intracerebralen Blutungen gilt die Anwendung von Osmodiuretika als kontraindiziert (SHENKIN, 1970). Eine systematische Untersuchung dieser Nebenwirkung liegt derzeit nicht vor.

SUZUKI et al. (1982) berichten über hämorrhagische Infarzierungen primär ischämischer Infarkte unter Mannitol. Eine solche hämorrhagische Infarzierung stellte sich während der Behandlung bei einem der acht behandelten Infarktpatienten ein. Bei diesem Patienten konnte dennoch mit der Mannitoltherapie ein sehr gutes Ergebnis erzielt werden. Der Herd der Hämorrhagie war klein und zeigte keine klinischen Symptome. Bei den von SUZUKI therapierten Infarktpatienten konnten allerdings mit CT-Aufnahmen in allen Fällen diskrete Herde hämorrhagischer Infarzierungen - speziell im Bereich der Basalganglien - nachgewiesen werden, die alle klinisch stumm blieben. Eine Abklärung dieser Komplikation wäre durch weitere Untersuchungen erforderlich.

6.8. Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen verschiedener Osmotherapeutika

Ein Überblick über die erwünschten und unerwünschten Wirkungen verschiedener Substanzen, die bei der Osmotherapie verwendet werden, findet sich bei GOFFERJE (1975). GOFFERJE et al. fassen die wichtigsten Nebenwirkungen bei Mannitol folgendermaßen zusammen:

1. Hämokonzentration infolge überschießender osmotischer Diurese,
2. Überlastung des Kreislaufs bei Patienten mit Herzinsuffizienz,
3. Verstärkung des extrazellulären Ödems bei gestörter Blut-Hirn-Schranke,
4. Auslösung von Krämpfen bei Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft und
5. Auftreten von Kopfschmerzen bei zu rascher Infusionsgeschwindigkeit.

Die Autoren verweisen außerdem auf die relative Kontraindikation für die Osmotherapie bei akuter intracranieller Blutung wegen der Gefahr einer Nachblutung.

Die folgende Tabelle gibt abschließend einen Überblick über die häufigsten Nebenwirkungen verschiedener osmotisch wirksamer Substanzen.

Tabelle 16
 Überblick über die Nebenwirkungen einiger Osmotherapeutika (verändert nach GOFFERJE, 1975).

Osmo- therapeutikum	Konzen- tration %	Steigerung d. Diurese	Abbauch im Inter- mediärstoffwechsel	Nebenwirkungen
Glukose	50	(+)	+	Reaktive Hypoglykämie, Rebound Phänomen
Harnstoff	30	+++	Ø	Exsikkose, Rebound-Phänomen, Blutgerinnungsstörungen, Gewebsnekrosen bei perivasaler Infiltration
Glycerin	10	+	+	Hämoglobinurie, Tubulusnekrosen im Tierversuch
Fruktose	40	+	+	Ø
Sorbitol	40	+	+	metabolische Azidose
Mannitol	20	++	Ø	Exsikkose, Volumenexpansion bei Anurie

1. Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Anwendungsmöglichkeiten des 6-wertigen Alkohols Mannitol während der Initialphase eines kompletten cerebrovaskulären Insults diskutiert. Dabei wird die Literatur, die bis Ende 1982 zu diesem Thema veröffentlicht wurde, berücksichtigt.

Der Anwendung von Osmodiuretika beim ischämischen Insult liegt die Überlegung zugrunde, das entstehende cytotoxische Hirnödem zu behandeln. Die Notwendigkeit einer solchen Behandlung ergibt sich aus folgenden Gesichtspunkten:

1. Letale Verläufe beim cerebrovaskulären Insult sind häufig durch exzessive Hirndrucksteigerung und konsekutive Einklemmung bedingt.
2. Das auf der Grundlage einer Ischämie entstehende cytotoxische (intrazelluläre) Ödem führt durch Kompression zu einer Störung der Mikrozirkulation. Es wird somit ein Circulus vitiosus eingeleitet, der eine primär reversible Zellschädigung (Störung des Funktionsstoffwechsels) zu einer irreversiblen Schädigung (Störung des Erhaltungsstoffwechsels) werden läßt.

In einem Überblick werden folgende osmotisch wirksame Substanzen referiert, die in der Vergangenheit bei der Therapie des Hirnödems zur Dehydrierung der Zellen eingesetzt worden sind:

1. Glukose,
2. Harnstoff,
3. Dextrane,
4. Glycerin,
5. Sorbit.

bezüglich Mannitol werden zunächst die renalen Wirkungsmechanismen dargestellt und dann folgende Mannitolwirkungen am Gehirn beim akuten cerebralen Infarkt diskutiert:

1. Senkung des intracraniellen Druckes (ICP),
2. Steigerung der Hirndurchblutung (CBF),
3. Reduktion des Hirnödems,
4. Verminderung der Infarktgröße.

7.1 ICP-Senkung

Eine Senkung des intracraniellen Druckes unter Mannitolinfusionen ist sowohl im Tiervversuch als auch in den klinischen Anwendungen mehrfach belegt worden und kann als gesichert gelten. Unterschiedlich sind die Annahmen darüber, ob die dehydrierende Wirkung von Mannitol und die dadurch bedingte Hirndrucksenkung in erster Linie auf eine Dehydrierung gesunder Hirnareale zurückzuführen sei (PAPPIUS), oder ob beim cerebralen Infarkt eine Dehydrierung im ischämischen Gebiet erfolgt (LITTLE).

Das Ausmaß der drucksenkenden Wirkung hängt vom jeweiligen ICP-Ausgangswert ab, wobei sich eine streng lineare Korrelation darstellt zwischen Drucksenkung durch Mannitol und dem jeweils vorliegenden ICP-Wert.

Die in der Literatur aufgeführten Dosierungen von Mannitol werden miteinander verglichen. Verschiedene Infusionsmengen und Infusionszeiten werden gegenübergestellt. Hierbei erweisen sich insbesondere höhere Infusionsgeschwindigkeiten als effektiver, da damit ein wirkungsvollerer osmotischer Gradient aufgebaut wird, der es - im Vergleich mit langsameren Infusionsgeschwindigkeiten - ermöglicht:

1. eine stärkere drucksenkende Wirkung zu erzielen,
2. das Wirkungsmaximum früher zu erreichen und
3. die Wirkungsdauer zu prolongieren.

7.2. CBF-Steigerung

Es werden klinische und tierexperimentelle Untersuchungen referiert, bei denen es unter Mannitol zu einer signifikanten Zunahme der cerebralen Durchblutung kam. Der CBF-Anstieg nach Mannitol wird im wesentlichen auf eine Verminderung des cerebrovaskulären Widerstandes, bedingt durch eine Abnahme der Blutviskosität, zurückgeführt. Diese Ergebnisse werden allerdings durch andere experimentelle Arbeiten, in denen der Effekt einer CBF-Steigerung ausblieb, in Frage gestellt.

Derzeit ist noch nicht zu klären, ob nach einem cerebralen Infarkt unter Mannitolinfusionen eine Mehrdurchblutung auch tatsächlich im infarzierten Gewebe stattfindet. Aber auch selbst der Nachweis einer solchen Mehrdurchblutung im Infarktgebiet würde noch nicht zwangsläufig einen positiven Effekt auf das Gewebe haben, da er allein durch die Öffnung arteriovenöser Shunts bedingt sein könnte.

7.3. Reduzierung des Hirnödems

Es werden zunächst die morphologischen und pathophysiologischen Veränderungen beim cytotoxischen Hirnödem dargestellt und dann die Wirkungen von Mannitol diskutiert. Nach den referierten Arbeiten von LITTLE lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Mannitol unterdrückt die Entwicklung eines ischämisch bedingten Hirnödems.
2. Mannitol verhindert die Obstruktion der Mikrozirkulation.
3. Mannitol mildert die Entwicklung cerebraler Schäden nach einer Ischämie.
4. Die protektive Wirkung von Mannitol besteht nur solange, wie ein osmotischer Gradient aufrechterhalten werden kann.

7.4. Verminderung der Infarktgröße

Die referierten tierexperimentellen Arbeiten bringen überwiegend positive Ergebnisse für die Mannitolanwendung bei cerebraler Ischämie. Nach den Untersuchungen lassen sich folgende Thesen aufstellen:

1. Im Vergleich mit unbehandelten Tieren läßt sich übere die Behandlung mit Mannitol beim ischämischen Hirninfarkt eine deutliche Verbesserung des neurologischen Status erzielen.
2. Das cytotoxische Hirnödem wird durch Mannitol signifikant reduziert. Dieser Effekt scheint allerdings an die Dauer des osmotischen Gradienten gebunden zu sein.

3. Bei der Mannitoltherapie werden die Kapillaren im ischämischen Gebiet offengehalten. Die Obstruktion der Mikrozirkulation kann dadurch verhindert werden. Wesentlich scheint hier das geringere Anschwellen der perikapillar gelegenen Astrozyten unter Mannitol zu sein.
4. Die Anwendung von Mannitol führt zu einer signifikant geringeren Größe des Infarktgebietes.
5. Unter Mannitol treten mildere Grade eines ischämischen Hirninfarktes auf.
6. Die im EEG meßbaren elektrischen Aktivitäten lassen sich mit Mannitol weitgehend wiederherstellen.
7. Die protektiven Effekte von Mannitol werden entscheidend gesteigert, wenn Mannitol in einer sequentiellen Dosierung verabreicht wird.
8. Die protektiven Effekte von Mannitol lassen sich maximieren, wenn Mannitol mit einer Substanz kombiniert wird, die die Funktion eines Sauerstoffträgers übernehmen kann. Die erfolgreiche Anwendung von Mannitol in Kombination mit einer Fluor-Emulsion wird speziell von einigen japanischen Autoren tierexperimentell belegt. Dabei wird angenommen, daß Mannitol über die osmotische Leistung die Destruktion der Zellmembranen bei einer Ischämie weitgehend verhindert, während der additive Effekt des Sauerstoffträgers darin besteht, daß er eine bessere O₂-Versorgung im ischämischen Gebiet ermöglicht.

7.5. Klinische Ergebnisse

Bisher liegen nur extrem wenig klinische Ergebnisse mit Mannitol bei cerebraler Ischämie vor. Es wird auf die generellen Schwierigkeiten entsprechender Untersuchungen hingewiesen. Eine Einschätzung von Mannitol bei der Therapie des Schlaganfalls ist deshalb heute noch nicht möglich.

In der Literatur sind drei klinische Untersuchungen in den letzten Jahren veröffentlicht worden: CANDELISE (1975), SANTAMBROGIO (1978) und SUZUKI (1982).

In der Arbeit von CANDELISE wird die 10-Tage-Überlebensrate von 227 Schlaganfallpatienten verglichen. 88 Patienten wurden mit Dexamathason behandelt, 75 mit Dexamethason plus Mannitol und 64 Patienten erhielten keine antiödematöse Therapie. Die drei Therapievarianten ergaben keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Es wird kritisch darüber diskutiert, daß das Kriterium für den Therapieerfolg äußerst grob ist und nur wenig differenzierte Aussagekraft besitzt. Die Dosierung, die von CANDELISE verwendet wird, erscheint zu gering, wenn man dazu die erfolgreichen tierexperimentellen Dosierungen zum Vergleich nimmt.

In der Studie von SANTAMBROGIO mit 166 Patienten wird eine Kontrollgruppe mit einer supportiven Therapie behandelt, drei weitere Gruppen erhalten darüberhinaus Alkaloide, Dexamathason bzw. Mannitol. Verlaufskontrollen in den ersten zehn Tagen der Behandlung ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch in dieser Arbeit wird eine Dosierung gewählt, die nach neueren tierexperimentellen Untersuchungen keinen ausreichend starken osmotischen Gradienten aufbaut, von dem aber die Effektivität der Mannitolapplikation entscheidend abhängig ist. Sowohl bei CANDELISE als auch bei SANTAMBROGIO wird Mannitol in einer singulären Dosis verabreicht. Die tierexperimentellen Ergebnisse belegen eindeutig den Vorteil von sequentiellen Dosierungen.

SUZUKI berichtet in einer unkontrollierten Studie über die erfolgreiche Anwendung von Mannitol bei acht Schlaganfallpatienten. Alle Patienten überlebten, sechs konnten zwei Monate nach der Therapie wieder ein produktives Leben aufnehmen, vier davon ohne jegliche Behinderungen. Mannitol wurde kombiniert - entsprechend den erfolgreichen tierexperimentellen Voruntersuchungen von SUZUKI und anderen japanischen Autoren - mit dem Präparat Fluosol, einer Fluor-Emulsion, von der angenommen wird, daß sie in der Lage ist, Sauerstoff in das ischämische Gebiet zu transportieren. Zusätzlich erfolgte noch eine chirurgische Gefäßrekonstruktion in Form eines arteriellen Bypass zwischen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media. Der Erfolg dieser Untersuchung kann daher nicht allein auf die Mannitolwirkung zurückgeführt werden.

7.6. Unerwünschte Wirkungen von Mannitol

Ernsthafte Nebenwirkungen bleiben bei der Mannitoltherapie in der Regel aus. Mögliche Komplikationen können sich ergeben durch:

1. Hypovolämie mit der Gefahr einer Exsikkose,
2. Elektrolytverschiebungen, insbesondere Hypokaliämie,
3. Volumenbelastung bei Niereninsuffizienz,
4. Veränderungen der Blutviskosität,
5. Laktazidose,
6. hämorrhagische Infarzierung.

Das Auftreten eines Rebound-Effektes nach Mannitolinfusionen wird angezweifelt.

ALEXANDER, S.C.; LASSEN, H.A.:

Cerebral circulatory response to acute brain disease..
Anesthesiology 32 60-68 (1970)

ANALO, T.; BASUGI, H.; SAITO, I.; SANO, K.:

Pathogenetic role of the no-reflow phenomenon in an experimental subarachnoid hemorrhage model in dogs. In: BEKS, J.W.F., BOSCH, D.A., BROCK, M., (eds.): Intracranial pressure III..
Springer, Berlin, Heidelberg, NY. (1976)

BEAN, J.W.; BECKMAN, D.L.:

Centrogenic pulmonary pathology in mechanical head injury..
J. Appl. Physiol. 27 208-812 (1969)

BECKER, D.P.; VRIES, J.K.:

The alleviation of increased intracranial pressure by the chronic administration of osmotic agents. In: BROCK, M., DIETZ, H. (eds.): Intracranial pressure..
Springer, Berlin, Heidelberg, NY. 309-315 (1972)

BERKY, A.J.; PETERSON, M.L.:

Hyponatremia after mannitol administration in the presence of renal failure..
Anesth. Anal. 60 165-167 (1981)

BLANTZ, R.C.:

Effect of mannitol on glomerular ultrafiltration in the hydropenic rat..
J. Clin. Invest. 54 1135-1143 (1974)

BROWDER, J.:

Dangers in the use of hypertonic solutions in the treatment of brain injuries..
Amer. J. Surg. 8 1213-1217 (1930)

BROWN, F.D.; JOHNS, L.M.; MULLAN, S.:

Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol..

J. Neurosurg. 53 58-62, (1980)

BRUCE, D.A.;VAPALAHTI, M.;SCHUTZ, H.;LANGFITT, T.W.:

rCBF, CHRO2 and intracranial pressure following a local cold injury of the cortex. In: BROCK, M., DIETZ, H.(eds): Intracranial pressure..

Springer,Berlin,Heidelberg,NY. (1972)

BUCHBINDER, D.;KARMODY, A.M.;LEATHER, R.P.;SHAH, D.M.:

Hypertonic Mannitol.

Arch. Surg. 116: 414-421 (1981)

BULLOCK, L.T.;GREGERSEN, M.I.;KINNEY, R.:

The use of hypertonic sucrose intravenously to reduce CSF pressure without a secondary rise..

Amer. J. Physiol. 112: 82-96 (1935)

BRUCE, A.M.;QUEST, D.O.;CHIEN, S.;CERRI, C.:

The effects of mannitol on blood viscosity..

J. Neurosurg. 55 550-553 (1981)

CANDELISE, L.;COLOMBO, A.;SPINNLER, H.:

Therapy against brain swelling in stroke patients..

Stroke 6 353/356 (1975)

CANTORE, G.P.;GUIDETTI, B.;VIRNO, M.:

Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure..

J. Neurosurg. 21 278-283 (1964)

CAHTU, R.C.;AMES, A.:

Experimental prevention of cerebral vasculature obstruction produced by ischemia..

J. Neurosurg. 30 50/54 (1969)

CHIANG, J.;KOWADA, M.;AMES, A.:

Cerebral ischemia III. Vascular changes..

Am. J. Pathol. 52 455-476 (1968)

MCNEIL, A.;LANIOTTI, F.;HUNSTOCK, A.T.;SMITH, R.D.;HARRIS, R.J.;
LYNCH, D.:

Cerebral blood flow and edema following carotid occlusion in
the gerbil..

Stroke 11 494-498 (1980)

CLOUTIER, E.N.;OLSSON, Y.:

Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia
in the monkey..

Neurology (Minneap.) 22 500-504 (1972)

ELKINTON, J.R.:

The volume of distribution of mannitol as a measure of the
volume of extracellular fluid, with a study of the mannitol method..

J. Clin. Invest. 26 1088-1097 (1947)

FERRER, E.;VILA, F.;ISAMAAT, F.:

Mannitol response and histogram analysis in raised ICP. In:

SHULMAN, K. et al. (eds.): Intracranial pressure IV..

Springer, Heidelberg, Berlin, NY. (1980)

FISCHER, E.G.;AMES, A.:

Studies on mechanism of impairment of cerebral circulation
following ischemia: Effect of hemodilution and perfusion pressure..

Stroke 3 538-542 (1972)

FISCHER, E.G.:

Impaired perfusion following cerebrovascular stasis..

Arch. Neurol. 29 361-364 (1973)

FLORES, J.;DeBONA, D.R.;BECK, C.H.:

The role of cell swelling in ischemic renal damage and the

protective effect of hypertonic solute..

J. Clin. Invest. 51 118-126 (1972)

FRIEDLI, W.;IMBACH, P.;GHISLENI-STEINEGGER,;SCHWANZ, C.;HAIRE, Ph.:

Infusionsbehandlung des akuten ischämischen Hirninfarktes mit

Glycerin 10%..

Schweiz. med. Wschr. 109 737-742 (1979)

GENNARI, F.J.;KASSIRER, J.P.:

Osmotic Diuresis..

The New England J. of Medicine 291 714-720 (1974)

COFFERJE, H.;LANDGRAF, W.;von SCHWERIN, W.;SCHULTIS, K.:

GOLUBOFF, B.;SHENKING, H.A.;HAFT, H.:

The effects of mannitol and urea on cerebral hemodynamics and
cerebrospinal fluid pressure..

Neurology (Minneap.) 14 891-898 (1964)

GRANT, F.C.:

Value of hypertonic solutions in reducing intracranial pressure..

Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Men 8 437 (1927)

GUILLAUME, J.;JANNY, P.:

Manometrie intracranienne continue..

Press. Med. 59 953-955 (1951)

GUISADO, R.;TOURTELLOTTE, W.W.;ARIEFF, A.I.;TOMIYASU, U.;

MISHRA, S.K.;SHOTZ, M.C.:

Rebound phenomenon complicating cerebral dehydration with glycerol.

J. Neurosurg. 42 226-228 (1975)

HASE, U.;REULEN, H.J.:

Wirkung von Sorbit und Mannit auf den intrakraniellen Druck..

Neurochirurgia 23 205-211 (1980)

ITO, U.;GO, K.G.;WALKER, J.T.;SPATZ, M.;KLATZO, I.:
Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbils. III. Behavior
of the blood-brain barrier..
Acta Neuropath. (Berl.) 34 1-6 (1976)

JAMES, H.E.;LANGFITT, T.W.;KUMAR, V.S.:
Analysis of 105 consecutive continuous recordings of intracranial
pressure..
Acta Neurochir. (Wien) 36 189-200 (1977)

JAMES, H.E.:
Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic
mannitol.
Acta Neurochirurgica 51 161-172 (1980)

JAVID, M.;SETTLAGE, P.:
Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects.
Preliminary report..
J.A.M.A. 160 943-949 (1956)

JAVID, M.:
Urea - new use of an old agent. Reducing of intracranial and
intraocular pressure..
Surg. Clin. N. Amer. 38 907-928 (1958)

JAVID, M.;ANDERSON, J.:
Observations on the use of urea in rhesus monkeys..
Surg. Forum 9 686-690 (1958)

JAVID, M.:
Urea in intracranial surgery. A new method..
J. Neurosurg. 18 51-57 (1961)

JAVID, M.;GILBOE, D.;CESARIO, T.:
The rebound phenomenon and hypertonic solutions..
J. Neurosurg. 12 1059-1066 (1964)

- JOHNSTON, I.H.;PATERSON, A.;HARPER, A.M.;JENNET, W.B.:
The effect of mannitol on intracranial pressure and CEF. In:
BROCK, M. DIETZ, H. (eds): Intracranial pressure..
Springer, Berlin, Heidelberg, NY. 176-180 (1972)
- KAGAWA, S.;KOSHU, K.;YOSHIMOTO, T.;SUZUKI, J.:
The protective effect of mannitol and perfluorochemicals on
hemorrhagic infarction: an experimental study..
Surg. Neurol. 17 66-70 (1982)
- KASSELL, H.F.;BAUMANN, K.W.;HITCHON, P.W.;GERK, M.K.;HILL, T.R.;
SOKOLL, M.D.:
The effects of high dose mannitol on cerebral blood flow in
dogs with normal intracranial pressure..
Stroke 13 59-61 (1982)
- KATZMAN, R.;CLASEN, R.;KLATZO, I.;MEYER, J.S.;PAPIUS, H.M.;
WALTZ, A.G.:
Brain edema in stroke. Study group on brain edema in stroke. .
Stroke 8 512-540 (1977)
- KETY, S.S.;SCHMIDT, C.F.:
The nitrous oxide method for the quantitative determination
of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values..
J. Clin. Invest. 27 476 (1948)
- KLATZO, I.:
Neuro-pathological aspects of brain edema..
J. Neuropath. exp. Neurol. 26 1-14 (1967)
- KÜHNER, A.;ROQUEFEUIL, B.;VIGUIE, E.;FREREBEAU, Ph.;
PERAZ-DOMINGUEZ, E.;BAZIN, M.:
The influence of high and low dosages of mannitol 25% in the
therapy of cerebral edema. Comparative study with monitoring
of intraventricular pressure. Springer, Berlin, Heidelberg,

New York,.

Adv. Neurosurg 81-91 (1973)

KULLBERG, G.;SUNDBERG, G.:

Reduction of raised intracranial pressure following infusion of mannitol. A review of clinical pressure recordings. In: FEEB, J.W.F., LOECH, D.A., BROCK, M. (eds.): Intracranial pressure III,.

Springer, Heidelberg, Berlin, NY 224-230 (1976)

LANGFITT, T.W.:

Possible mechanisms of action of hypertonic urea in reducing intracranial pressure..

Neurology (Minneap.) 11 196-209 (1961)

LANGFITT, T.W.:

Increased intracranial pressure.

Clin. Neurosurg. 16 436-471 (1968)

LEECH, P.J.;MILLER, J.D.:

Intracranial volume-pressure relationship during experimental brain compression of primates. 3. The effect of mannitol and hypocapnia..

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat 37 1105-1111 (1974)

LITTLE, J.R.;SUNDT, T.M.;KERR, F.W.L.:

Neuronal alternation in developing cortical infarction: An experimental study in monkeys..

J. Neurosurg. 40 186-198 (1974)

LITTLE, J.R.;KERR, F.W.L.;SUNDT, T.M.:

Microcirculatory obstruction in acute focal ischemia: Relationship to the neuronal alteration..

Mayo. Clin. Proc. 50 264-270 (1975)

LITTLE, J.R.:

Microvascular alterations and edema in focal cerebral ischemia.
In: PAPPUS, H., FEINDEL, W. (eds.): Dynamics of brain edema..
Springer, Berlin, Heidelberg, NY. 236-243 (1976)

LITTLE, J.R.:

Implanted device for middle cerebral artery occlusion in conscious cats..

Stroke 8 258-260 (1977)

LITTLE, J.R.:

Modifikation of acute focal ischemia by treatment with mannitol and high-dose dexamethasone..

J. Neurosurg. 49 517-524 (1978)

LITTLE, J.R.; O'SHAUGHNESSY, D.:

Treatment of acute focal ischemia with continuous CSF drainage and mannitol.

Stroke 10 446-450 (1979)

LITTLE, J.R.:

Morphological changes in acute focal ischemia: Response to osmotherapy..

Advances in Neurology 28 443-457 (1980)

LÖFGREN, J.:

Pressure-volume relationships of the cerebrospinal fluid system.

Thesis for Medical Faculty, University of Göteborg, Sweden.

(1973)

LÖFGREN, J. ;v. ESSEN, C.; ZWETNOW, H.:

The pressure-volume curve of the cerebrospinal fluid space in dogs..

Acta Neurol. Scand. 49 557-574 (1973)

LORENZO, A.V.; BRESMAN, M.J.; BARLOW, C.F._:

Cerebrospinal fluid absorption deficit in normal pressure hydrocephalus..

Arch. Neurol. 30 387-394 (1974)

LUNDBERG, H.:

Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice..

Acta Psychiat. Scand. 36 1-193 (1960)

DAKOFF, D.L.;DASILVA, J.A.;ROSENBAUM, E.J.:

Hypertonic expansion: Acid base and electrolyte changes..

Am. J. Physiol. 218 1201-1207 (1970)

MARSHALL, L.F.;SMITH, R.W.;RAUSCHER, L.A.;SHAPIRO, H.M.:

Mannitol dose requirements in brain-injured patients..

J. Neurosurg. 48 169-172 (1978)

MARSHALL, L.F.;SMITH, R.W.;SHAPIRO, H.M.:

The autonomic with aggressive treatment in severe head injuries.

Part1: The significance of intracranial pressure monitoring..

J. Neurosurg. 50 20-25 (1979)

MARSHALL, L.F.:

Treatment of brain swelling and brain edema in man..

Advances in Neurology 28 459-469 (1980)

HANON, H.S.;RAAF, J.:

Physiological alterations and clinical effects of urea-induced diuresis..

J. Neurosurg. 18 645-653 (1961)

MASSERNAN, J.H.:

Effects of intravenous administration of hypertonic solutions of extrose. With special reference to the cerebrospinal fluid pressure..

J.A.M.A. 102 2084-2086 (1934)

MATHEW, N.T.;MEYER, J.S.;RIVERA, V.M.;CHARNEY, J.Z.:

Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction..

Lancet 11 1327-1329 (1972)

McQUEEN, J.D.;JEANES, L.D.:

Dehydration and rehydration of the brain with hypertonic urea and mannitol.

J. Neurosurg. 21 118-128 (1964)

MEYER, J.S.;FUKUUCHI, Y.;SHIMAZU, K.;OHUCHI, T.;ERICSSON, A.D.:

Effect of intravenous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patients with acute cerebral infarction. .

Stroke 3 168-180 (1972)

MILLER, J.D.;GARABI, J.:

Intracranial volume-pressure relationships during continuous monitoring of ventricular fluid pressure. In BROCK, M. and DIETZ, H. (eds.): Intracranial pressure: Experimental and Clinical Aspects. Berlin..

(1972)

MILLER, J.D.;GARABI, J.;PICKARD, J.D.:

Induced changes of cerebrospinal fluid volume. Effects during continous monitoring of ventricular fluid pressure..

Arch. Neurol. (Chicago) 28 265-269 (1973)

MILLER, J.D.;LEECH, H.P.:

Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationship in patients. .

J. Neurosurg. 42 274-281 (1975)

MIRANDA, de, C.M.:

Das Hirnödem.

Münch. Med. Wschr. 122 375-378 (1980)

MIZOI, K.;YOSHIMOTO, T.;SUZUKI, J.:

Experimental study of new cerebral protective substances. Functional recovery of severe, incomplete ischaemic brain lesions pretreated with mannitol and fluorocarbon emulsion..

Acta. Neurochir. (Wien) 56 157-166 (1981)

PAPPIUS, H.M.; DAYES, L.A.:

Hypertonic urea, its effects on the distribution of water and electrolytes in normal and oedematous brain tissue. .

Arch. Neurol. 13 395-402 (1965)

REULEN, H.J.:

Vor- und Nachteile der osmotischen Therapie des Hirnödems..

Zbl. Neurochir. 26 232-249 (1965)

REULEN, H.J.; KREYSCH, H.G.:

Measurement of brain tissue pressure in cold induced cerebral edema..

Acta. Neurochir. (Wien) 29 29-40 (1973)

REULEN, H.J.:

Vasopenic brain oedema. New aspects in its formation, resolution and therapy..

Br. J. Anaesth. 48 741-752 (1976)

SAKAMOTO, T.; TANAKA, S.; YOSHIMOTO, T. ; WATANABE, T.; SUZUKI, J.:

Experimental cerebral infarction. Part 2: Electroencephalographic changes produced by experimental thalamic infarction in dogs..

Stroke 9 214-216 (1978)

SANTAMBROGIO, S.; MARTINOTTI, R.; SARDELLA, F.; PORRO, F.; RANDAZZO, A. :

Is there a real treatment for stroke? Clinical and statistical comparison of different treatments in 300 patients..

Stroke 9 130-132 (1978)

SCHEINBERG, P.; STEAD, E.A.:

The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique..

J. clin. Invest. 28 1163-1171 (1949)

SCHWARTZ, J.L.; BREED, E.S.; MAXWELL, M.H.:

Comparison of the volume of distribution venal and extravenal clearance of insulin and mannitol in man..

J. clin. Invest. 29 517-520 (1950)

SELKURT, E.F.:

The changes in renal clearance following complete ischemia of the kidney..

Am. J. Physiol. 144 395-403 (1945)

SHALIT, M.N.:

The effects of intra-carotid artery administration of mannitol on cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental brain edema. In: BROCK, M., DIETZ, H. (eds.): Intracranial pressure.. Springer, Berlin, Heidelberg, NY (1972)

SHAPIRO, H.M.:

Intracranial hypertension: Therapeutic and anesthetic considerations..

Anesthesiology 43 445-470 (1975)

SHENKIN, H.A.; GOLUBOFF, B.; HAFT, H.:

The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in the intracranial surgery..

J. Neurosurg. 19 897-901 (1962)

SHENKIN, H.A.; GOLUBOFF, B.; HAFT, H.:

Further observations on the effects of abruptly increased osmotic pressure of plasma on cerebrospinal-fluid pressure in man..

J. Neurosurg. 22 563-568 (1965)

SIEMKOWICZ, E.:

Brain uptake of mannitol and sucrose after cerebral ischemia: Effect of hyperglycemia. .

Acta Physiol Scand. 112 359-363 (1981)

JELSON, W.B.;OLDENDORF, W.H.:

Brain distribution spaces of mannitol-3H, insulin-14C, and dextran-14C in the rat. .

Am . J. Physiol 221 214-217 (1971)

SPRING, A.:

Veränderungen des Laktat-Pyruvat-Spiegels im Blut auf eine Osmotherapie mit Mannit und Sorbit..

Neurochir. 23 176-181 (1980)

SHUNT, T.H.;WALTZ, A.G.;SAYRE, G.P.:

Experimental cerebral infarction: Modification by treatment with hemodiluting, hemoconcentrating, and dehydrating agents..

J. Neurosurg. 26 46-56 (1967)

SUZUKI, J.;TANAKA, S.;YOSHIMOTO, T.;SEKI, H.:

Recirculation in the acute period of cerebral infarction: Experimental research on brain swelling and its suppression by using mannitol or glycerol..

Acta. Neurochir. (Wien) 54 219-231 (1980)

SUZUKI, J.;YOSHIMOTO, t.;TANAKA, S.;SAKAMOTO, T.:

Production of various models of cerebral infarction in the dog by means of occlusion of intracranial trunk arteries..

Stroke 11 337-341 (1980)

SUZUKI, J.;TANAKA, S.;YOSHIMOTO, T.:

Suppression of brain swelling with mannitol and perfluorochemicals. An experimental study. .

Acta. Neurochir. (Wien) 58 149-160 (1981)

SUZUKI, J.;YOSHIMOTO, T.;KODAMA, N.;SAKURAI, Y.;OGAWA, A.:

A new therapeutic method for acute brain infarction:

Revascularization following the administration of mannitol

and perfluorchemicals. A preliminary report. .

Surg. Neurol. 17 325-332 (1982)

SZEWczykowski, J.;SLIWKA, A.;KORSAKSLIWKA, J.;DZIDUSZKOJDYTKO, P.;
AUGUSTYNIAK, B.:

Computer-assisted analysis of intraventricular pressure after
mannitol administration..

J. Neurosurg. 43 136-141 (1975)

VIRNO, M.;CHIAVARELLI, S.; CANTORE, G.P.:

Azione del glicerolo sull-edema cerebrale nel coniglio dopo
craniectomia..

Gaz. Int. Med. Chir. 66 3509-3515 (1961)

WALKER, W.D.;THOMSON, D.:

Reduction of intracranial pressure in dogs with mannitol and
fructose-mannitol solutions..

Brit. J. Anesth. 43 445-448 (1971)

WARREN, S.E.;BLANTZ, R.C.:

Mannitol.

Arch. Intern. Med. 141 493-497 (1981)

WED, L.D.;McKRIBBEN, P.S.:

Pressure changes in cerebrospinal fluid following intravenous
injection of solutions of various concentrations..

Am. J. Physiol. 48 512-530 (1919)

WISE, B.L.;CHATER, N.:

Effect of mannitol on cerebrospinal fluid pressure. .

Arch. Neurol. (Chicago) 4 96-98 (1961)

WISE, B.L.;CHATER, N.:

The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain
mass and lowering cerebrospinal fluid pressure..

J. Neurosurg. 19 1038-1043 (1962)

YAMAGUCHI, N.;SHIRAKATA, S.;YAMASAKI,S.;MATSUMOTO, S.:
Ischemic brain edema and compression brain edema. Water content,
blood-brain barrier and circulation. .
Stroke 7 77-83 (1976)

YOSHIMOTO,T.;SAKAMOTO,T.;WATANABE, T.;TANAKA, S.;SUZUKI, J.:
Experimental cerebral infarction. Part 3: Protective effect
of mannitol in thalamic infarction in dogs..
Stroke 9 217-218 (1978)

YUCULIA, Y.A.;ROMODANOV, A.P.:
The role of vascular and hemodynamic factors in the pathogenesis
of intracranial hypertension caused by focal lesions of the
brain. In: BROCK,M., DIETZ, H.: Intracranial pressure.
Springer,Eerlin,Heidelberg,NY (1972)

Erklärung

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Prof. J. J. J. J.

LEBENS LAUF

Patzner, Rolf; geb. am 10. 1. 48 in Oberhausen (Rhld.)

1954: Einschulung, Adolf-Feld-Schule in Oberhausen

1958: Novalis-Gymnasium in Oberhausen

1966: Abitur (Novalis-Gymnasium)

anschließend Psychologie-Studium in Münster, Marburg und München

1974: Psychologie-Diplom an der LMU in München

anschließend Beginn des Medizin-Studiums (LMU München)

1975: Aufnahme an der Akademie für Psychoanalyse zur Ausbildung zum Psychoanalytiker

1977: Physikum

1978: Praktikant der Akademie für Psychoanalyse

1. Staatsexamen in der Medizin

1981: Abschluß der Psychoanalytiker-Ausbildung; praktizierender nicht-ärztlicher Psychoanalytiker in eigener Praxis

1982: 2. Staatsexamen in der Medizin

Lehrauftrag an der LMU München für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (über 5 Semester)

1984: Heirat mit Sabine Rosenberg

1985: 3. Staatsexamen in der Medizin

München, 12. 9. 85 Rolf Patzner

